

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

Л. Р. ГАВРИЛОВ
Е. М. ЦИРУЛЬНИКОВ

ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК В ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

2
АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ
ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

Л. Р. Гаврилов, Е. М. Цирульников

ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК В ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ



ЛЕНИНГРАД
«НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
1980

Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине. Гаврилов Л. Р., Цирульничков Е. М. Л., «Наука», 1980, 179 с.

В книге суммированы накопленные данные об использовании фокусированного ультразвука для локального воздействия на поверхностные и глубокие структуры организма, рассмотрены физические основы применения фокусированного ультразвука в физиологии и клинической практике, факторы, ответственные за его биологическое действие. Обсуждаются вопросы ультразвукового разрушения глубоких структур мозга и других биологических тканей. Показана возможность раздражения поверхностных и глубоких периферических репетиторных структур. Сообщаются результаты воздействия ультразвуком на опухоли, структуры глаза, ушной лабиринт. Приведены новые данные по физиологии тактильной, температурной, болевой, слуховой сенсорных систем, полученные с помощью фокусированного ультразвука. Обсуждаются возможности его применения в неврологии, хирургии, онкологии, офтальмологии, для диагностики нарушений слуха и слухопротезирования. Лит. — 329 назв., ил. — 68, табл. — 23.

Ответственные редакторы:

Г. В. Гершуни и Б. Е. Михалёв

Г 50300-700
053(02)-80 678-79 2007020000

© Издательство «Наука», 1980 г.

Введение

За последние десятилетия ультразвуковые методы стали активно использоваться в самых различных областях физиологии и медицины. Появился ряд публикаций обзорного характера, в которых детально рассмотрены возможности применения ультразвука для воздействия на биологические объекты (Beier, Dörner, 1954; Bergmann, 1954; Matauschek, 1957; Kelly, 1957, 1965; Wells, 1970; Filipczynsky, 1972; White, 1972, 1976; Kikuchi, 1973; Erikson et al., 1974). Ультразвук широко используется для лечения различных заболеваний, а ультразвуковые терапевтические установки давно уже стали принадлежностью не только крупных клиник, но и поликлинической сети (Богданович, 1967; Сперанский, Рокитянский, 1970; Мармур, 1974; Цыганов и др., 1978). Ультразвуковая диагностика поражений органов и тканей применяется совместно с рентгеновскими и другими диагностическими методами, а в ряде случаев успешно заменяет и превосходит их. Ультразвуковые методы позволяют, например, измерить скорость движения крови в полостях сердца и сосудах, определить локализацию в организме опухолей и других патологических очагов, визуализировать различные глубокие участки организма (Grossman et al., 1966; Wells, 1969, 1972, 1977; Фридман, 1973; Vlieger et al., 1974; King, 1974; Hussey, 1975; McDicken, 1976).

Ультразвуковые методы оказались полезными в биохимических и биофизических исследованиях для изучения свойств органических веществ, функции структур живой клетки и целостного организма (Ackerman, 1962; Эльпинер, 1963, 1973; Reid, Sikov, 1972; Чиркин и др., 1977). Новым оригинальным направлением является ультразвуковое рассечение и соединение биологических тканей (Петровский и др., 1972; Поляков и др., 1973, и др.).

В перечисленных публикациях рассмотрено применение в биологии и медицине нефокусированных, т. е. плоских и расходящихся ультразвуковых волн. Среди всего обширного опубликованного материала фокусированному ультразвуку отводится очень скромное место. Вероятно, так случилось потому, что надежные и удобные в работе фокусирующие излучатели появились сравнительно недавно, а также, и это, наверно, главное, лишь

недавно стали более ясны черты сходства и отличия биологических эффектов, полученных с использованием плоских и фокусированных ультразвуковых волн.

Фокусирование ультразвука, как и света, достигается, например, с помощью линз или излучателей с изогнутой поверхностью. Поскольку интенсивность ультразвука в фокусе во много раз больше, чем у поверхности излучателя, а затухание в тканях сравнительно невелико, открывается возможность локально воздействовать на выбранные глубокие участки организма без сколько-нибудь существенных влияний на окружающие ткани. Исследования, начатые в 50—60-х годах, свидетельствуют, что фокусированным ультразвуком можно с высокой точностью и с хорошей воспроизводимостью создавать разрушения определенной формы и размеров (Fry et al., 1954, 1958a; Aström et al., 1961; Lele, 1967). Результаты исследований на животных нашли применение в клинике (Meyers et al., 1959, 1960; Hickey et al., 1961; Fry, 1965a).

С 60-х годов появляются работы, в которых делались попытки с помощью ультразвука получить эффект раздражения рецепторных и нервных структур без каких-либо повреждений ткани (Макаров и др., 1964; Сагалович, 1964). Толчком к дальнейшим исследованиям в этой области послужили представления В. А. Цукермана (1969) о целесообразности попыток вызвать раздражение глубинных структур головного мозга сходящимися ультразвуковыми волнами без необходимости использовать электроды и предварительное оперативное вмешательство для доступа к структуре.

Благодаря возникшему при участии В. А. Цукермана содружеству специалистов по физиологии нервной системы и органов чувств (Г. В. Гершун, О. В. Ильинский, Е. М. Цирульников и др.) с физиками-акустиками, специалистами в области ультразвука (М. Г. Сиротюк, Л. Р. Гаврилов и др.) начал осуществляться систематический поиск структур, чувствительных к раздражающему действию фокусированного ультразвука.

Попытки раздражения проводниковых и центральных нервных структур позвоночных животных и человека, пока не давшие положительных результатов, оказались успешными в отношении периферических рецепторных приборов. С помощью фокусированного ультразвука был получен эффект раздражения рецепторов различных сенсорных систем (тактильной, температурной, болевой, слуховой). Таким образом появился безэлектродный и безоперативный метод раздражения поверхностных, а также, что особенно важно, глубинных рецепторных структур. Результаты этих исследований частично объединены в коллективной монографии «Рецепция и фокусированный ультразвук», выпущенной в 1976 г.

Одной из целей настоящей книги является изложение дальнейших исследований в этой области, а также рассмотрение резуль-

татов применения фокусированного ультразвука в других областях, в частности для разрушения глубинных тканей организма, эхолокации ультразвуковых разрушений, для изучения функциональных нервных связей и т. д. Публикации по этим вопросам разрознены и в ряде случаев труднодоступны. Кроме того, авторы заинтересованы в том, чтобы привлечь к работе с фокусированным ультразвуком новые силы, а также содействовать практическому использованию результатов в физиологических исследованиях и в клинике.

В книге обсуждаются физические и технические основы применения фокусированного ультразвука для воздействия на биологические объекты; рассматриваются причины его физиологического действия; обобщены результаты исследований по выявлению возможностей ультразвукового разрушения глубинных структур организма без влияния на ткани, окружающие очаг деструкции; обсуждаются возможности раздражения нервных структур соматосенсорной системы, получения человеком слуховой информации с помощью ультразвука и некоторые другие, подчеркивается необходимость обоснованного выбора режимов облучения.

Исследования, в которых принимали участие авторы книги, выполнялись в Институте эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова АП СССР, Институте физиологии имени И. П. Павлова АН СССР, Институте мозга АМН СССР, в Центральном конструкторском бюро АМН СССР, в Московском НИИ глазных болезней имени Гельмгольца, Ленинградском НИИ по болезням уха, горла, носа и речи, в 1-м Ленинградском медицинском институте имени академика И. П. Павлова и ряде других учреждений. Физическое и техническое обоснование большинства исследований осуществлял Акустический институт имени академика Н. Н. Андреева АП СССР.

Подробнее освещены исследования, проводившиеся с участием авторов; по другим вопросам читатель найдет ссылки на специальную литературу, где материал представлен более детально. Впервые приводятся некоторые обобщения и выводы по результатам сравнительно недавних исследований.

Авторы считают своим приятным долгом поблагодарить Г. В. Гершуни и Б. Е. Михалева за полезные советы и замечания при подготовке рукописи к печати, а также выразить искреннюю признательность всем товарищам, с которыми вместе работали, чьи советы, помощь и непосредственное участие отразились в книге.

В первой обобщающей публикации такого рода могут быть ошибки как по вине авторов, так и из-за целого ряда нерешенных и спорных вопросов в рассмотренных областях исследований. Замечания и советы будут приняты с благодарностью.

Глава 1. Физические и технические основы применения фокусированного ультразвука в физиологии и медицине

1.1. Акустические величины и единицы их измерения

Для облегчения работы с книгой и исключения необходимости обращаться к специальной литературе ниже кратко рассмотрены те акустические величины и единицы их измерения, которые будут часто встречаться при дальнейшем изложении.

Звуковое или акустическое давление в среде представляет собой разность между мгновенным значением давления в данной точке среды при наличии звуковых колебаний и статическим давлением в той же точке при их отсутствии. Иными словами, звуковое давление есть давление в среде, обусловленное акустическими колебаниями. В течение периода колебаний звуковое давление меняет свою величину и знак между положительным и отрицательным амплитудными значениями.

В системе СИ в качестве единицы звукового давления используется паскаль (Па), равный давлению в 1 ньютон на квадратный метр. В системе СГС звуковое давление измеряется в динах на квадратный сантиметр (дин/см²); 1 дин/см² = 10⁻¹ Па = 10⁻¹ Н/м². Наряду с указанными единицами часто пользуются внесистемными единицами давления — атмосферой (атм) и технической атмосферой (ат); при этом

$$1 \text{ ат} = 0.98 \cdot 10^5 \text{ Н/м}^2 = 0.98 \cdot 10^6 \text{ дин/см}^2.$$

Ранее в литературе по акустике нередко использовались единицы, называемые баром или микробаром («акустическим баром»); 1 бар = 10⁶ дин/см².

Звуковая энергия есть сумма кинетической энергии колеблющихся частиц и потенциальной энергии упругой деформации среды. Как и всякая другая энергия, звуковая энергия измеряется в джоулях (система СИ) и эргах (система СГС); 1 Дж = 10⁷ эрг.

Акустическая мощность представляет собой звуковую энергию, переносимую в единицу времени через поверхность, перпендикулярную направлению распространения звуковой волны. Акустическая мощность измеряется в ваттах (СИ) или в эргах в секунду (СГС); 1 Вт = 10⁷ эрг/с.

Интенсивность (сила) звука — поток звуковой энергии, отнесенный к единице поверхности, перпендикулярной направлению

распространения звука, или, иными словами, акустическая мощность, приходящаяся на единицу поверхности. Интенсивность звука измеряется в ваттах на квадратный метр (СИ) и в эргах в секунду на квадратный сантиметр (СГС); 1 Вт/м² = 10³ эрг/с·см². Интенсивность звука часто выражают в ваттах на квадратный сантиметр.

При распространении плоских звуковых волн в среде интенсивность звука I уменьшается по мере удаления от источника излучения, согласно формуле (Bergmann, 1954)

$$I = I_0 e^{-2\alpha x}, \quad (1.1)$$

где I_0 — начальная интенсивность; x — расстояние от источника, α — коэффициент поглощения звука в среде; e — основание натуральных логарифмов.

Коэффициент поглощения звука выражается в обратных единицах длины (см⁻¹, м⁻¹) или в децибелах на сантиметр, метр и т. д.; при этом 1 см⁻¹ = 8.68 дБ/см.

Колебательная скорость — скорость, с которой частицы среды движутся в процессе колебаний. Колебательная скорость V определяется выражением

$$V = \omega A \cos \omega \left(t - \frac{x}{c} \right), \quad (1.2)$$

где $\omega = 2\pi f$ — угловая частота; A — амплитуда смещения частиц среды; t — время; x — расстояние колеблющейся частицы от источника колебаний; c — скорость распространения колебаний в среде; $\omega(t - x/c)$ — фаза колебаний. Колебательная скорость измеряется в метрах в секунду или сантиметрах в секунду.

Удельное акустическое сопротивление среды представляет собой отношение звукового давления к колебательной скорости и численно равно произведению плотности среды ρ на скорость распространения колебаний c . Единицы измерений — паскаль-секунда на метр (СИ) и дина-секунда на кубический сантиметр (СГС); 1 Па·с/м = 10⁻¹ дин·с/см³. Значения удельного акустического сопротивления среды часто выражают в граммах на секунду-квадратный сантиметр (1 г/с·см² = 1 дин·с/см³).

Коэффициент отражения R (отношение интенсивностей в отраженной и падающей волнах) при нормальном падении звуковой волны и при отсутствии поглощения в пластине, если в среде с удельным акустическим сопротивлением $\rho_1 c_1$ помещена пластина толщиной d из материала с удельным акустическим сопротивлением $\rho_2 c_2$, определяется по формуле Релея (Bergmann, 1954)

$$R = \left(\frac{\rho_1 c_1}{\rho_2 c_2} - \frac{\rho_2 c_2}{\rho_1 c_1} \right)^2 \left[4 \operatorname{ctg}^2 \frac{2\pi d}{\lambda_2} + \left(\frac{\rho_1 c_1}{\rho_2 c_2} + \frac{\rho_2 c_2}{\rho_1 c_1} \right)^2 \right], \quad (1.3)$$

где $\lambda_2 = c_2/f$ — длина волны в пластине. При фиксированной частоте f величина R имеет наибольшее значение, когда $d =$

Таблица 1.1

Значения коэффициента поглощения α и толщины ткани человека H , при которых интенсивность ультразвука уменьшится вдвое от начальной величины

Вид ткани и литературный источник	Частота ультразвука, МГц	α		$H = \frac{\ln 2}{2\alpha \text{ (см}^{-1}\text{)}} \cdot \text{см}$
		см ⁻¹	дБ/см	
Плазма (Goldman, Hueter, 1956)	0.87	0.02	0.17	17
	1.7	0.04	0.35	8.7
Кровь (Goldman, Hueter, 1956)	1	0.02	0.17	17
Кровь (Dussik et al., 1958)	1	0.01	0.09	34
Жировая ткань (Goldman, Hueter, 1956)	0.87	0.045	0.4	7.7
	1.7	0.09	0.8	4.1
	3.4	0.16	1.4	2.2
Жировая ткань (Dussik et al., 1958)	1	0.069	0.6	5.1
	3	0.18	1.6	2
	5	0.26	2.3	1.3
Подкожно-жировой слой (Юхананов, 1970)	0.88	0.067	0.58	5.1
	2.64	0.19	1.64	1.85
Селезенка (Юхананов, 1970)	0.88	0.11	0.95	3.2
	2.64	0.33	2.85	1
Мозг (Goldman, Hueter, 1956)	0.87	0.14	1.2	2.5
	1.7	0.18	1.6	1.9
	3.4	0.37	3.2	0.9
Мозг (Dussik et al., 1958)	1	0.1	0.9	3.5
Мозг (Hasegawa et al., 1966)	1	0.11	0.85—1.1	3.2
Мозг (белое вещество) (Юхананов, 1970)	0.88	0.12	1.07	2.9
	2.64	0.37	3.2	0.95
Мышца (Goldman, Hueter, 1956)	0.8	0.1	0.87	3.6
Мышца, измерения вдоль волокон (Dussik et al., 1958)	1	0.08	0.7	4.4
	3	0.3	2.6	1.2
	5	0.4	3.5	0.9
Мышца, измерения поперек волокон (Dussik et al., 1958)	1	0.16	1.4	2.2
	3	0.48	4.2	0.73
	5	0.71	6.2	0.5
Поперечно-полосатая мышца (Юхананов, 1970)	0.88	0.15	1.34	2.3
	2.64	0.46	4	0.75
Сердечная мышца (Юхананов, 1970)	0.88	0.16	1.41	2.2
	2.64	0.49	4.23	0.71
Сердечная мышца (Dussik et al., 1958)	1	0.23	2	1.5
Почки (Юхананов, 1970)	0.88	0.13	1.12	2.7
	2.64	0.39	3.36	0.9
Почки (Dussik et al., 1958)	1	0.29	2.5	1.2
Печень (Юхананов, 1970)	0.88	0.15	1.3	2.3
	2.64	0.45	3.91	0.78
Печень (Dussik et al., 1958)	1	0.11	1	3.2
Сухожилие (Dussik et al., 1958)	1	0.54	4.7	0.65
	3	1.25	10.9	0.28
	5	1.95	16.9	0.18
Суставная капсула (Dussik et al., 1958)	1	0.38	3.3	0.92
	3	0.8	7	0.44
	5	1.3	11.2	0.27
Хрящ (Dussik et al., 1958)	1	0.58	5	0.6
	3	1.45	12.5	0.24
	5	2.2	19	0.16

$-(2n-1)\frac{\lambda_2}{4}$, где n — целое число, и равна нулю, когда $d = n\frac{\lambda_2}{2}$.

Как видно из выражения (1.3), условием отсутствия отражения является также равенство акустических сопротивлений сред.

1.2. Акустические свойства биологических тканей

Акустические свойства тканей характеризуются следующими параметрами: коэффициентом поглощения звука α , скоростью звука c , удельным акустическим (волновым) сопротивлением ρc . Знание этих параметров важно, поскольку величина α показывает, как убывает амплитуда плоской звуковой волны по мере ее распространения в среде, а отношение удельных акустических сопротивлений сред, через которые проходит ультразвук, определяет отношение интенсивностей в падающей и отраженной волнах. Знание величины α позволяет также оценить степень нагрева биологических тканей под действием ультразвука.

Измерения коэффициента поглощения звука в биологических тканях обычно осуществляются путем сравнения интенсивности звука, прошедшего через образец ткани определенной толщины, с начальной интенсивностью звука. Строго говоря, такое измерение позволяет определить не поглощение, а затухание звуковой энергии, которое складывается из поглощения и рассеяния звука. Поэтому, чтобы не получить завышенных результатов при измерениях α в тканях, экспериментатору необходимо учесть долю акустической энергии, рассеянной исследуемым образцом.

Значения α в тканях человеческого тела, найденные различными исследователями, сведены в табл. 1.1. Там же представлены значения толщины ткани H при уменьшении интенсивности ультразвука в два раза от начальной величины. Для сравнения в конце таблицы приведены соответствующие величины для воды.

Таблица 1.1 (продолжение)

Вид ткани и литературный источник	Частота ультразвука, МГц	α		$H = \frac{\ln 2}{2\alpha \text{ (см}^{-1}\text{)}} \cdot \text{см}$
		см ⁻¹	дБ/см	
Кожа (Dussik et al., 1958)	1	0.4	3.5	0.88
	3	0.85	7.4	0.41
	5	1.05	9.2	0.33
Кость (Dussik et al., 1958)	1	1.45	12.5	0.24
	1.43	2.5	22	0.14
	2.86	4.5—5.7	40—50	0.06—0.08
Кость (Kishimoto, 1958)	4.5	9.2	80	0.038
	0.88	0.71	6.2	0.5
	1.76	2.9	25	0.12
Кость (Мастрозов, 1971)	2.64	6.3	55	0.055
	1	10 ⁻¹¹	8.7·10 ⁻³	350
	2	4·10 ⁻¹¹	3.5·10 ⁻²	90

Хотя коэффициенты поглощения различных тканей резко отличаются между собой, их величины для всех видов тканей, кроме костной, пропорциональны частоте ультразвука. Таким образом, для тканей существуют иные, более сложные закономерности, чем для однородных сред, у которых величина α возрастает в квадратичной зависимости от частоты.

Возможное объяснение этого явления предложено Хютером (Hüter, 1948), который одним из первых установил, что в диапазоне частот 1.5—4.5 МГц величина α/f для каждого вида тканей приблизительно постоянна. По мнению Хютера, линейная зависимость α от частоты напоминает аналогичную зависимость в твердых телах, когда механизм поглощения прежде всего обусловлен зернистой структурой вещества, т. е. степенью его неоднородности. При повышении частоты увеличиваются главным образом сдвиговые, скользящие деформации вещества, определяющие внутреннее трение.

Значения α существенно зависят от структуры биологической ткани, ее плотности, вязкости, сжимаемости и т. д. По величинам α ткани можно разделить на несколько групп. Такая классификация приведена в табл. 1.2, где представлены значения α в тканях человеческого тела для частоты 1 МГц. Как видно из табл. 1.1 и 1.2, жидкие биологические среды имеют очень малое поглощение. Жировая ткань также обладает сравнительно низким поглощением. Однако жировая ткань *in vitro*, в течение суток находившаяся в контакте с воздухом, резко увеличивает свои поглощающие свойства: величина α для ультразвука частотой 1 МГц возрастает до 7—10 дБ/см (Dussik et al., 1958). У тканей, которые выполняют в организме поддерживающую или опорную функции, повышенные значения α по сравнению с жировой тканью, что объясняется большим количеством соединительных волокон в этих структурах. Если ткань богата жидкостью или жирами, то поглощение в ней сравнительно невелико. Органы с весьма неоднородной структурой (например, почка) характеризуются большими значениями α , чем более однородные ткани и органы (жировая ткань, печень). Известно, что печень при жировом перерождении поглощает ультразвук меньше, чем нормальная, и наоборот, — печень с цирротическими изменениями, при которых значительная часть функциональных клеток замещается соединительной тканью, обладает повышенным значением α (Сперанский, Рокитянский, 1970).

Все эти данные свидетельствуют о том, что величина α существенно зависит от структурных особенностей биологических тканей. В подтверждение можно привести результаты работ, в которых измерения α для тканей мозга, пораженных различными злокачественными опухолями, сопровождались гистологическими исследованиями (Ishikawa et al., 1965a, 1965b). Оказалось, что значения α существенно повышались при таких видах опухолей, для которых характерна более плотная клеточная структура.

Таблица 1.2

Коэффициент поглощения ультразвука (α) частотой 1 МГц в различных тканях человека (по: Dussik et al., 1958)

Ткань	α , дБ/см	Поглощение
Сыворотка	0.03	Очень низкое
Кровь	0.09	Низкое
Жировая ткань	0.6	»
Продолговатый мозг	0.7	Среднее
Спинной мозг	0.8	»
Мозг	0.9	»
Печень	1	»
Стенки прямой кишки	1.2	»
Мышцы (поперек и вдоль волокон)	0.7—1.4	»
Сердечная мышца	2	»
Почка	2.5	»
Суставная капсула	3.3	Высокое
Кожа	3.5	»
Кость	8 и более	Очень высокое
Ткань легкого	30	»

Величины α , полученные для одного вида ткани разными исследователями, зачастую сильно отличаются друг от друга. Это объясняется, по-видимому, не только различием условий проведения опытов, но и особенностями препаратов, т. е. вероят-

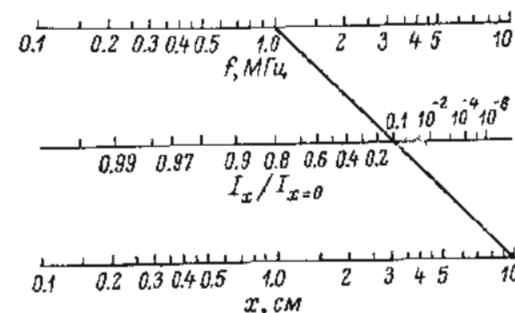


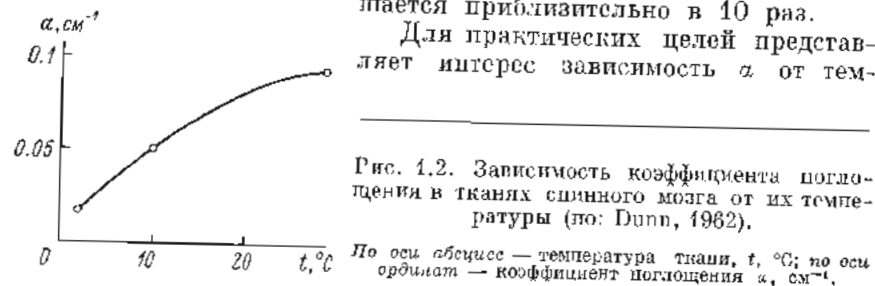
Рис. 1.4. Номограмма для определения интенсивности ультразвука в фокальной области излучателя (по: Hüter et al., 1956).

Объяснения в тексте.

ной зависимостью акустических свойств тканей от их функционального состояния (растяжения или сокращения, возбуждения или угнетения).

Большое значение для использования фокусированного ультразвука в клинической и экспериментальной нейрохирургии имеет знание величины коэффициента поглощения ультразвука в головном мозге. Неудивительно, что определению α

посвящены многочисленные исследования (Goldman, Hueter, 1956; Dussik et al., 1958; Ogura et al., 1965; Ishikawa, Ishii, 1965; Hasegawa et al., 1966; Юхананов, 1970). Полученные разными авторами данные обладают заметным разбросом. Средняя величина α в мозге составляет при частоте 1 МГц около 1 дБ/см. Ориентируясь на эту величину, удобно пользоваться приведенной на рис. 1.1 номограммой для определения коэффициента спадения интенсивности ультразвука (I) в зависимости от его частоты f и расстояния фокальной области от поверхности мозга x . Из номограммы видно, например, что при частоте 1 МГц и расстоянии 10 см интенсивность в фокальной области уменьшается приблизительно в 10 раз.



Для практических целей представляет интерес зависимость α от температуры тканей. Она была исследована, в частности, на спинном мозге мыши при частоте ультразвука 1 МГц и интенсивности 5—200 Вт/см² в интервале температур 2—28° С (Dunn, 1962). С ростом температуры коэффициент поглощения α увеличивался и не зависел от интенсивности ультразвука (рис. 1.2). В более поздней работе (Dunn, 1965) интервал исследованных температур был расширен до 45° С. Было обнаружено, что при температурах выше 30° С температурная зависимость α проявляется менее заметно; так, с ростом температуры от 28 до 45° С величина α возрастает лишь от 0.19 до 0.25 см⁻¹.

При исследовании акустических свойств кости (Kishimoto, 1958) также было обнаружено увеличение поглощения ультразвука на 6 дБ только за счет изменения температуры кости в пределах от 0 до 60° С на частотах 1.43 МГц (толщина кости 6.7 мм) и 2.86 МГц (толщина кости 4.9 мм). Это соответствует увеличению α на 9 дБ/см (частота 1.43 МГц) и 12.3 дБ/см (2.86 МГц).

Для оценки возможности проведения ультразвуковых воздействий на мозг непосредственно через неоскритый череп чрезвычайно важно точно знать величину α в кости. Результаты измерений α , выполненных различными исследователями, весьма противоречивы. Если ориентироваться на данные работ, в которых экспериментаторы, по-видимому, стремились приблизиться к условиям измерений в живых объектах, то можно заключить, что величина α в кости составляет 8—12.5 дБ/см на

частоте 1 МГц (Dussik et al., 1958; Kishimoto, 1958; Мастрюков, 1971). Таким образом, поглощение в кости по крайней мере на порядок превышает поглощение в большинстве мягких тканей организма.

В то же время имеются работы, в которых полученные величины α оказались значительно выше. Вероятным объяснением существенных различий экспериментальных результатов можно считать то обстоятельство, что не всеми исследователями предпринимались специальные меры, исключающие высыхание кости и замещение имеющейся в ней жидкости воздухом. Примером методически неправильно выполненных измерений величины α в кости человека служит, например, работа, в которой образцы, предназначенные для измерений, готовились следующим образом. Сначала из кости черепа на станке вытачивались призмы определенной формы и размеров. Затем каждая из призм разрезалась на несколько «таблеток», соответствовавших различным внешним и внутренним слоям кости. «Таблетки» до определения величин α хранились в физиологическом растворе; измеренные величины α составили 140—210 дБ/см на частоте 3—4 МГц (Martin, McElhaneu, 1971). Нетрудно представить, что во время описанной процедуры приготовления образцов кость могла терять часть пропитывающей ее влаги, которая замещалась воздухом, и, таким образом, измерения проводились в условиях, резко отличающихся от естественных.

Нет полного согласия между различными авторами и в вопросе о частотной зависимости α в кости. Так, по одним данным (Kishimoto, 1958) величина α в кости пропорциональна частоте ультразвука f в диапазоне 1.43—4.5 МГц; по другим (Goldman, Hueter, 1956) — величина α пропорциональна f^2 до частоты 2 МГц, а при дальнейшем увеличении частоты до 3.5 МГц показатель степени постепенно уменьшается до 1.

В тщательно выполненной работе Адлера и Кука (Adler, Cook, 1975) были проведены измерения акустических параметров большеберцовой кости собаки. Измерения производились после того, как свежемороженые кости были нагреты до 22° С. Оказалось, что коэффициент поглощения ультразвука составлял 13 дБ/см при частоте 3 МГц и 19 дБ/см при частоте 5 МГц. Таким образом, величина α в кости практически линейно зависит от частоты и может быть определена из соотношения $\alpha = 4 \times f$, где α выражено в дБ/см, а f в МГц. К этому можно добавить, что величина α в тканях бившей слопы пропорциональна частоте на низких мегагерцевых частотах и составляет 2.8 дБ/см·МГц (White, Curry, 1975).

В отличие от измерений величины α значительно более сходные результаты получены при исследовании скорости звука и удельного акустического сопротивления тканей. Экспериментальные данные ряда авторов сведены в табл. 1.3. В табл. 1.4 приведены значения скорости звука и удельного акустического

сопротивления в различных тканях человека (Мастрюков, 1971). Как видно из данных в таблицах, удельное акустическое сопротивление большинства тканей организма, кроме костной, существенно отличается от удельного акустического сопротивления воды. По-видимому, это обусловлено значительным содержанием воды в большинстве тканей организма; так, содержание воды в живом мозге кошки составляет 70—80% (Yoshimura et al., 1965).

Таблица 1.3

Скорость ультразвука (c), плотность (ρ) и удельное акустическое сопротивление (ρc) различных тканей человека и животных

Вид ткани и литературный источник	Температура, °C	Частота, МГц	c , м/с	ρ , г/см ³	ρc , г/см ² · с
Мышечная ткань (корова) (Ludwig, 1950)	24	1.25; 2.5	1575—1585	1.068	1.68—1.69
Мозг (собака) (Ludwig, 1950)	24	1.25; 2.5	1515	1.028	1.56
Ткани человека (Ludwig, 1950)	37	1.25; 2.5	1490—1610 (1540)	1.06	1.58—1.70 (1.63)
Жировая ткань человека (Goldman, Hueter, 1956)	24	1.8	1476	0.928	1.37
Кости черепа человека (Goldman, Hueter, 1956)	37	0.8	3360	1.85	6.2
Вода (Bergmann, 1954)	25		1497	1.0	1.49
То же	37		1527	1.0	1.53

Примечание. В скобках даны средние значения величин.

Таблица 1.4

Скорость звука (c) и удельное акустическое сопротивление (ρc) различных тканей человека (по: Мастрюков, 1971)

Ткань	Температура, °C	c , м/с	$\rho c \cdot 10^3$, г/см ²
Гладкая мышца	25	1551	1.64
Поперечно-полосатая мышца	24	1573	1.66
Жир	25	1467	1.32
Мозг	25	1521	1.6
Кость черепа	—	3660	6.22
Сердце	25	1568	1.66
Печень	25	1574	1.7
Капсула печени	—	1400—2200	1.3—2.4
Почка	25	1559	1.68
Селезенка	25	1524	1.69
Роговица	37	1539	1.72
Камерная влага	37	1534	1.54
Хрусталик	37	1647	1.73
Стекловидное тело	37	1534	1.54
Склера	37	1650	1.75

Поскольку различие в акустическом сопротивлении тканей разных типов невелико, на границе между ними отражается незначительное количество энергии. Исключение составляет костная ткань, акустическое сопротивление которой отличается от величины ρc в воде и в остальных тканях организма более чем в четыре раза. Это означает, что при прохождении ультразвука из воды в кость 36% акустической энергии отражается в воду. Поскольку коэффициент z в кости также очень велик, костная ткань представляет собой неблагоприятную среду для распространения ультразвука. Поэтому при проведении ультразвуковых нейрохирургических операций череп, как правило, трепанируется.

1.3. Фокусирование ультразвука

Интенсивность ультразвука, снимаемая с поверхности пьезокерамических излучателей при длительной работе, обычно не превышает 5 Вт/см², а при условии хорошего охлаждения излучателя — до 10 Вт/см². Рекордные значения интенсивности, полученные при длительной работе на кварцевой пластине, достигают 100 Вт/см² (Буров, 1958).

Интенсивность на поверхности ультразвукового излучателя ограничивается рядом факторов, и прежде всего усталостной прочностью материала излучателя и его нагревом (Розенберг, 1967). При работе излучателя в жидкости возникает еще одно ограничение — явление кавитации, связанное с ростом и последующим захлопыванием паро-газовых полостей и образовавшемся ударных волн (подробнее см. гл. 2.2.). Возникновение акустической кавитации приводит к существенным потерям акустической мощности излучателя и к механическому разрушению его поверхности.

Если в некоторой локализованной рабочей зоне, находящейся на определенном расстоянии от излучателя, требуется получить интенсивности ультразвука, значительно превышающие интенсивность на поверхности излучателя, применяют так называемые фокусирующие излучатели ультразвука, поверхности которых придана сферическая или цилиндрическая форма. Такие излучатели позволяют фокусировать ультразвуковую энергию в районе центра кривизмы излучающей поверхности. При использовании современных фокусирующих систем не представляет затруднений получить в фокальной области излучателя интенсивности порядка тысяч и десятков тысяч ватт на квадратный сантиметр, причем на поверхности излучателя интенсивности составляют доли и единицы ватт на квадратный сантиметр.

Излучатель может работать в нормальном режиме, не требуя искусственного охлаждения, и без кавитации у его поверхности. Фокусирование ультразвуковой энергии достигается не только применением излучателей с вогнутой поверхностью, но и при помощи линз, рефлекторов (вогнутых зеркал), а также рас-

положенных в одной плоскости многоэлементных излучателей с фазовой задержкой подаваемого на них напряжения.

Первые фокусирующие излучатели ультразвука были изготовлены в форме сферических элементов, выточенных из кварца (Geutzmacher, 1935). Однако подобные излучатели были не только дороги и сложны в изготовлении, но и не позволяли создать правильный синфазный волновой фронт вследствие зависимости пьезоэлектрических свойств кварца от направления (Bergmann, 1954). Поскольку электрическая ось кристалла образует в разных точках сферической поверхности различные углы с нормалью (Carlin, 1949), излучаемая энергия неравномерно распределена по его поверхности. Поэтому из кварца невозможно сделать фокусирующие излучатели с большой кривизной поверхности.

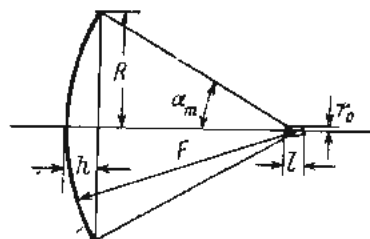


Рис. 1.3. Геометрические характеристики сферического излучателя.

Область фокусирования в центре.

В настоящее время фокусирующие излучатели вырабатывают из пьезоэлектрической керамики, например титаната бария или цирконата-титаната свинца (ЦТС). Кроме очевидных выгод в стоимости и технологии изготовления таких излучателей они более предпочтительны, поскольку направление пьезоэлектрических осей, создаваемое поляризацией, в каждой точке совпадает с направлением к центру кривизны. Недостатком пьезокерамических фокусирующих излучателей является их сравнительно сильный нагрев во время работы, поэтому максимальные интенсивности на поверхности таких излучателей обычно не превышают 10 Вт/см², что существенно ниже максимальной интенсивности, получаемой с кварцевых излучателей.

Вопросам теории и конструирования звуковых фокусирующих систем посвящены работы ряда исследователей (O'Neil, 1949; Willard, 1949; Fox, Griffing, 1949; Griffing, Fox, 1949; McElroy, 1971). Большую роль в развитии теории и методов расчета фокусирующих систем сыграли работы профессора Л. Д. Розенберга (1949, 1967), а также его учеников И. П. Каневского, К. А. Наугольных, М. Г. Сиротюка, Б. Д. Тартаковского и других. Ими определены критерии, позволяющие осуществлять рациональный выбор фокусирующих систем, изучены свойства фокальной области, исследована структура акустического поля и т. д. (Каневский, Розенберг, 1957; Тартаковский, 1958; Наугольных, Романенко, 1959; Розенберг, Сиротюк, 1959, 1963; Каневский, 1960, 1961, 1964, 1977; Наугольных, Розенберг, 1960; Сиротюк, 1960, 1962а).

Для локального воздействия на глубокие ткани организма обычно используются так называемые сферические излучатели,

у которых сходящийся в фокус волновой фронт имеет сферическую форму. На рис. 1.3 представлены основные геометрические характеристики сферического излучателя: радиус излучателя R , фокусное расстояние F , угол раскрытия α_m , глубина h , а также радиус r_0 и длина l фокальной области. Фокальная область представляет собой эллипсоид вращения, длинная ось которого располагается в направлении распространения ультразвукового луча.

Приведем некоторые соотношения для сферического излучателя (Розенберг, 1967).

Радиус фокальной области

$$r_0 = 0.61 \frac{\lambda F}{R}, \quad (1.4)$$

где $\lambda = c/f$ — длина волны ультразвука с частотой f и скоростью распространения в среде c .

Длина фокальной области

$$l = \frac{2\lambda}{1 - \cos \alpha_m}. \quad (1.5)$$

Коэффициент усиления по звуковому давлению P (отношение звуковых давлений в центре фокальной области и на поверхности излучателя)

$$K_P = \frac{2\pi h}{\lambda}. \quad (1.6)$$

Коэффициент усиления по колебательной скорости

$$K_v = K_P \cos^2 \frac{\alpha_m}{2}. \quad (1.7)$$

Коэффициент усиления по интенсивности

$$K_I = K_P^2 \cos^3 \frac{\alpha_m}{2}. \quad (1.8)$$

Например, для излучателя с резонансной частотой 1 МГц, радиусом и фокусным расстоянием соответственно 42.5 и 70 мм и углом раскрытия $\alpha_m = 36^\circ$ (типовой излучатель, использованный в ряде описанных ниже исследований) диаметр d и длина l фокальной области составляют соответственно 3 и 15 мм. При увеличении частоты излучателя размеры фокальной области, как видно из выражений (1.4) и (1.5), пропорционально уменьшаются. Другим путем уменьшения размеров фокальной области является увеличение угла раскрытия α_m . Так, при $\alpha_m = \pi/2$, когда излучатель представляет собой полусферу, $d \approx 1.2\lambda$ и $l = 2\lambda$.

Распределение звукового давления в фокальной плоскости мощного излучателя на частоту 1 МГц с углом раскрытия $\alpha_m = 75^\circ$

показано на рис. 1.4. Видно, что экспериментальные результаты хорошо согласуются с расчетными данными. Под указанными в формулах 1.4 и 1.5 размерами фокальной области r_0 и l понимаются размеры области основного дифракционного максимума, который четко выделяется на рис. 1.4.

Максимальная интенсивность в центре фокальной области I_F при не очень больших углах α_m ($\alpha_m \leq 45^\circ$) равна

$$I_F = 3.7 \cdot I_0 \frac{\pi R^2}{\pi r_0^2}, \quad (1.9)$$

где I_0 — интенсивность на поверхности излучателя. Множитель 3.7 указывает на то, что интенсивность в центре фокальной области больше средней интенсивности по всей фокальной плоскости, а также учитывает, что через фокальное пятно проходит лишь 84% фокусируемой энергии, а 16% падает на долю вторичных максимумов (Розенберг, 1967).

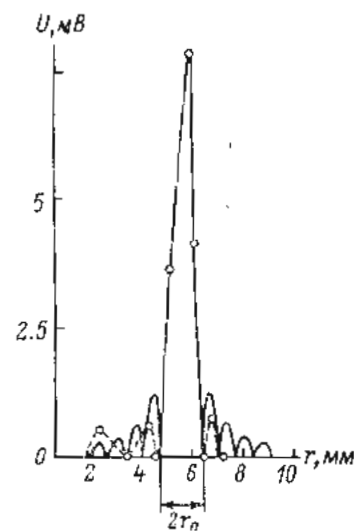


Рис. 1.4. Распределение звукового давления в фокальной области излучателя на частоте 1 МГц (по: Розенберг, Сиротюк, 1963).

По оси абсцисс — расстояние, соответствующее перемещению приемника в фокальной плоскости излучателя (перпендикулярно распространению ультразвуковых волн); по оси ординат — показания мпидаторного пьезоэлектрического приемника, U , мВ. Сплошная линия — расчетная кривая, прерывистая линия и кружки — экспериментальные результаты. $2r_0$ — диаметр основного дифракционного максимума.

Форма поля в районе фокальной области показана на рис. 1.5 (Розенберг, 1967). Слева от фокальной плоскости $F-F'$ изображена сходящаяся волна, справа — расходящаяся. Через фокальную плоскость (в пределах основного дифракционного максимума) идет плоская волна. Поэтому при расчете параметров, характеризующих звуковое поле в фокальной области, обычно используют соотношения для плоской волны (Bergmann, 1954)

$$I = \frac{1}{2} \rho c \omega^2 A^2 = \frac{1}{2} \rho c V^2 = \frac{P^2}{2c}, \quad (1.10)$$

где I — интенсивность ультразвука; A — амплитуда колебаний; V — амплитуда колебательной скорости; P — амплитуда звукового давления; $\omega = 2\pi f$ — угловая частота; ρc — удельное акустическое сопротивление среды с плотностью ρ и скоростью звука c .

Кроме рассмотренных выше сферических излучателей ультразвука для создания сферического волнового фронта могут употребляться линзы или рефлекторы. Они сложнее в изготовлении, обладают существенно большими потерями и менее надежны в ра-

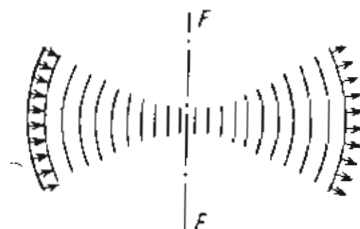


Рис. 1.5. Акустическое поле в районе фокальной области.

боте. Подобные излучатели в медицине в настоящее время применяются очень редко и потому в данной работе не рассматриваются.

1.4. Фокусирующие излучатели

Конструкции фокусирующих излучателей для промышленного применения детально рассмотрены в работе М. Д. Розенберга (1967).

Остановимся подробнее на конструкциях фокусирующих излучателей, применяющихся в клинической и экспериментальной

медицине и физиологии. Излучатель на основе плоской кварцевой пластинки с фокусирующей линзой показан на рис. 1.6. Пространство между линзой 5 и резиновым мепком 10 запол-

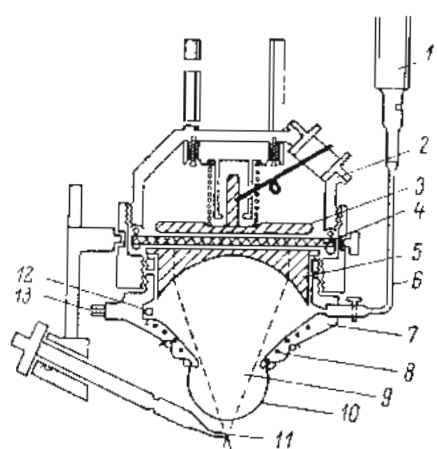


Рис. 1.6. Вариант конструкции фокусирующего излучателя (по: Lele, 1967).

1 — шприц; 2 — корпус; 3 — электрод; 4 — излучатель; 5 — фокусирующая линза из полистирола; 6 — гибкая трубка для подачи воды; 7 — корпус; 8 — нагревательный элемент; 9 — дегазированная вода; 10 — мешок из тонкой резины; 11 — указатель фокуса; 12 — термометр; 13 — клеммы для контроля температуры.

няется водой, которую предварительно дегазируют, чтобы уменьшить поглощение ультразвуковой энергии на пузырьках, выделяющихся при прохождении через жидкость интенсивного ультразвука. Дегазация воды осуществляется вакуумированием или кипячением в течение 1—2 ч при последующем ее остывании без контакта с воздухом. Для устранения температурно-зависимых эффектов, которые, как показано далее, проявляются весьма заметно, температура жидкости, как правило, поддерживается равной температуре живых тканей.

Нагрев воды в процессе экспериментов осуществляется нагревателем 8, а измерение температуры — термистором 12. Гидростатическое давление в резиновом мешке 10 равно атмосферному, но в случае необходимости может быть повышено (например, чтобы предотвратить пульсацию открытого мозга). Резина мешка должна быть толстой, чтобы избежать существенного поглощения ультразвука. Обращается внимание на то, чтобы заполненный водой резиновый мешок плотно, без малейшей воздушной прослойки облегал открытый мозг; оптимальный объем воды подбирается с помощью шприца 1. Для осуществления хорошего акустического контакта между резиной и озвучиваемой тканью вводятся дегазированные жидкости: вода, физиологический раствор, глицерин и т. д.

С корпусом 2 излучателя жестко связан указатель фокуса 11, кончик которого совмещен с центром фокальной области. Местоположение фокальной области обычно проверяют с помощью миниатюрных пьезоэлектрических приемников (Романенко, 1967), термопар (Fry, Fry, 1953, 1954; Fry, 1957) или с использованием визуализации ультразвука теньным методом Теплера (Bergmann, 1954).

Точность совмещения фокальной области с участком разрушения при ультразвуковых нейрохирургических операциях обеспечивается с помощью стереотаксического метода: взаимное расположение излучателя и облучаемого объекта изменяется с помощью координатного устройства, осуществляющего контролируемое перемещение излучателя в трех направлениях (Fry, Fry, 1960; Aström et al., 1961; Lele, 1967). Фокальную область излучателя совмещают с участком мозга, на который предполагается воздействовать ультразвуком, после чего осуществляют само воздействие.

Недостатком конструкции, изображенной на рис. 1.6, является относительная ненадежность акустического контакта между поверхностью мозга и резиновым мешком, что может приводить к поверхностным ожогам мозга и отсутствию разрушений в его глубинных структурах.

Более надежный акустический контакт может быть достигнут с помощью конструкции, схематически показанной на рис. 1.7.

Общим недостатком излучателей с фокусирующей линзой является перегрев и как следствие — повреждения липы из-за большого поглощения в ней ультразвуковой энергии при высоких частотах и больших интенсивностях ультразвука. В фокусирующей линзе теряется до 40% акустической энергии (Lele, 1967). Очень сложна конструкция, состоящая из четырех фокусирующих излучателей, взаимное расположение которых регулируется таким образом, чтобы фокальные области отдельных излучателей совпали друг с другом (Fry, Fry, 1957; Fry, 1958a, 1958b). Если столь усложненную конструкцию можно объяснить недостаточным высоким уровнем ультразвуковой техники и технологии в 50-е годы,

Рис. 1.7. Схема фокусирующего излучателя для воздействия на глубокие структуры мозга (по: Aström et al., 1961).

1 — держатель; 2 — кварцевая пластина; 3 — фокусирующая линза; 4 — ультразвуковой пучок; 5 — фокальная область; 6 — белое вещество мозга; 7 — серое вещество мозга; 8 — начало счета в стереотаксической координатной системе; 9 — кость; 10 — мышца; 11 — кость; 12 — воронка; 13 — дегазированный физиологический раствор.

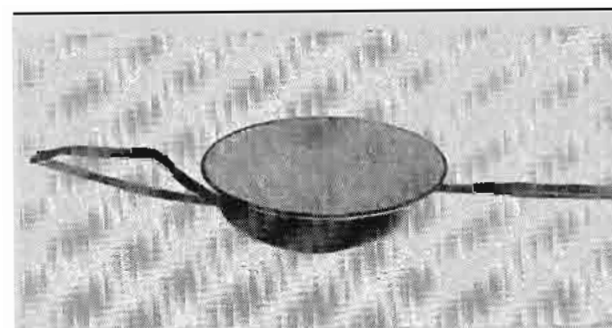
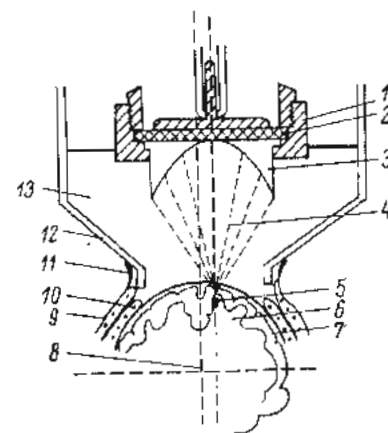


Рис. 1.8. Пьезокерамическая пластина для фокусирующего излучателя.

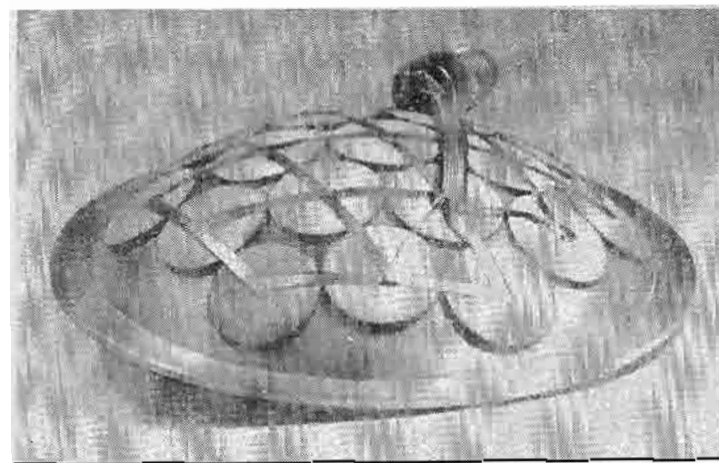


Рис. 1.9. Сферическая алюминиевая оболочка полушарной чашки с пьезокерамическими излучающими элементами.

когда создавалась эта система, то использование в современных медицинских установках сложных и ненадежных в работе излучателей на основе фокусирующих линз не представляется оправданным.

Надежнее и конструктивно проще фокусирующие системы, изготовленные на основе вогнутых пластин из пьезокерамики. Подобные конструкции фокусирующих излучателей в последние годы находят все большее применение (Takeschi et al., 1966; Watwick, Pond, 1968; Fry et al., 1970a; Авиром и др., 1971; Балицкий и др., 1977, и др.).

Приведем описание конструкций фокусирующих излучателей, разработанных в Акустическом институте АН СССР для применения в медицине и физиологии. Конструкции различались по типу электроакустических преобразователей. В качестве последних были выбраны пластины резонансной толщины из пьезокерамики титаната бария или диоксидата-титаната свинца, представляющие собой по форме часть сферической оболочки (рис. 1.8) и так называемые «мозаичные» излучатели — наклеенные на алюминевые сферические оболочки пьезокерамические пластинки

Таблица 1.5

Технические характеристики фокусирующих излучателей, разработанных в Акустическом институте АН СССР

Технические данные и единицы измерения	Излучатели	
	на основе пластины из пьезокерамики	мозаичные
Диаметр излучателя, мм	20—85	160
Фокусное расстояние, мм	15—70	106
Угол раскрытия, градусы	20—36	50
Площадь излучающей поверхности, см ²	3—50	250
Максимальная акустическая мощность излучателя, Вт:		
в непрерывном режиме	120 *	600
в импульсном режиме	800 *	2000
Частота ультразвука, МГц	0,3—3	0,3—2,2
Диаметр фокальной области, мм	1—6	1—6
Длина фокальной области, мм	5—23	4—15

* На пластине диаметром 70 мм.

(рис. 1.9). «Мозаичные» излучатели применялись в случаях, когда для проведения экспериментов требовались излучатели с большой активной поверхностью, которые трудно изготовить из одной пьезокерамической пластины. Такие конструкции позволяли при больших углах раскрытия излучателя (до 50°) локально воздействовать на структуры организма, расположенные до 100 мм в глубину от кожной поверхности. Краткие технические характеристики обоих типов излучателей сведены в табл. 1.5.

Различные модификации фокусирующих излучателей на основе пьезокерамических пластин показаны на рис. 1.10 (а—е). На рис. 1.10, а изображен фокусирующий излучатель, удобный в случае, если облучение объекта может осуществляться в воде. Подобные излучатели применялись, в частности, в физиологии (см. гл. 4), в онкологии, а также при исследовании акустических свойств костей черепа (см. гл. 3). На рис. 1.10 (а—д) видны устанавливаемые на конусе излучателя съемные указатели фокуса, кончик которых совмещается с центром фокальной области. На рис. 1.10 (б, в, е) изображены излучатели, используемые в тех случаях, когда экспозиция ультразвука не может осуществляться полностью в воде. В конструкциях применены конусы различной высоты; на их выходное отверстие надевается тонкая звукопрозрачная полиэтиленовая пленка. Пространство между пьезокерамической пластиной и пленкой заполняется дегазированной водой. Подобные излучатели применялись, например, в экспериментальной хирургии и физиологии.

В излучателях, показанных на рис. 1.10 (б—е), расстояние между срезом конуса и центром фокальной области неизменно и задается условиями проведения эксперимента. На рис. 1.10 (д, е) показаны конструкции фокусирующих излучателей, в которых это расстояние может изменяться в требуемых пределах с помощью механического устройства, смонтированного в конусе излучателя и осуществляющего перемещение пьезокерамической пластины относительно конуса. На рис. 1.10, д показан излучатель подобной конструкции, применявшийся в нейрохирургии и для воздействия на рецепторные структуры ушного лабиринта человека. Расстояние от среза конуса до центра фокальной области может изменяться в пределах 0—55 мм. На рис. 1.10, е показан сходный по конструкции излучатель для применения в офтальмологии. Расстояние от среза конуса до центра фокальной области меняется в пределах 4—25 мм, что позволяет воздействовать на любые структуры глаза — от хрусталика до глазного дна.

Общий вид мозаичного фокусирующего излучателя, снабженного набором сменных конусов, показан на рис. 1.11, а, б. К достоинствам разработанных мозаичных излучателей по сравнению с излучателями на основе вогнутых пластин относятся: несколько лучшая сферичность фокальной области (отношение диаметра к длине ближе к единице) вследствие большего угла схождения лучей, большее фокусное расстояние, позволяющее использовать излучателя для воздействия на глубоко расположенные участки организма, более высокая допустимая акустическая мощность на излучателе. К недостаткам «мозаичных» излучателей относятся относительная сложность конструкции, сравнительно большие габариты и вес, а следовательно, и повышенная нагрузка на координатное устройство, в котором крепится излучатель.

Размеры фокальных областей изготовленных фокусирующих излучателей определялись не только расчетным, но и эксперимен-

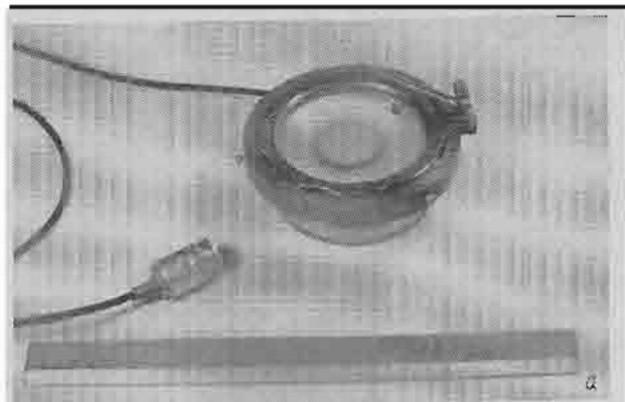


Рис. 1.10 Фокусирующие излучатели различных модификаций (а—с).
Объяснение в тексте.

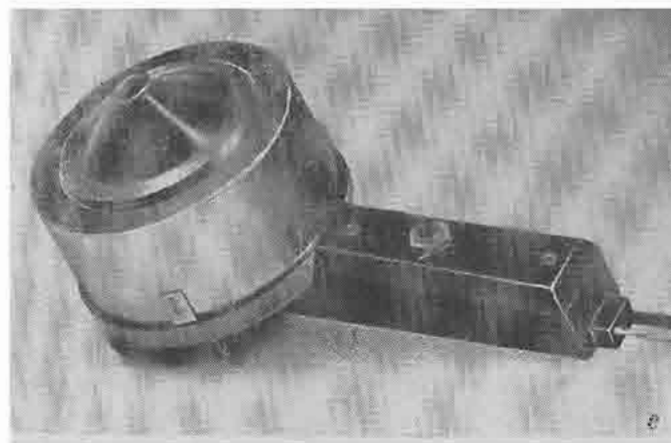


Рис. 1.10 (продолжение).

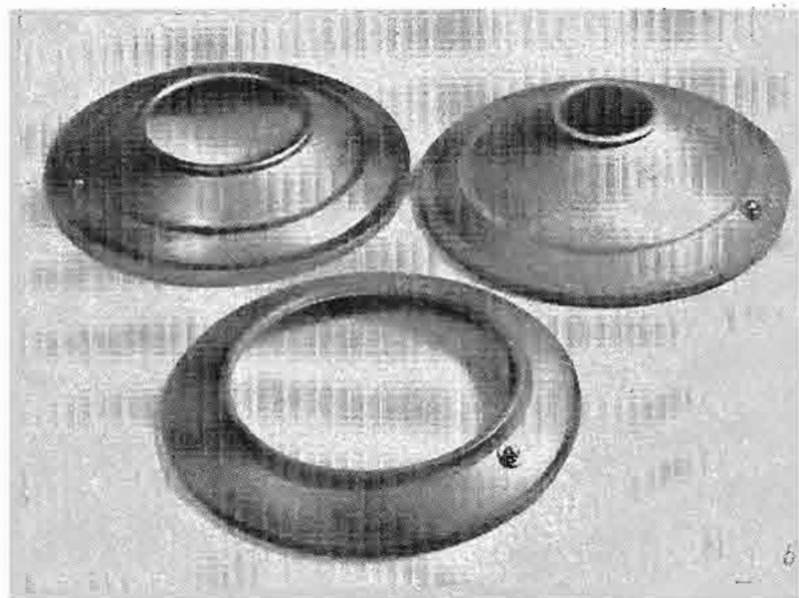
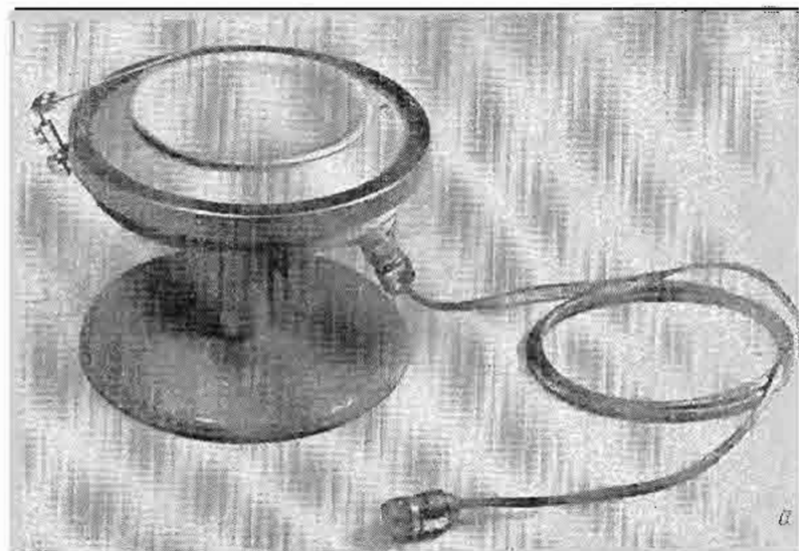


Рис. 1.11. Мозаичный фокусирующий излучатель (а) и смежные копусы к нему (б).

тальным путем. Измерения проводились с помощью миниатюрного пьезоприемника с диаметром и высотой чувствительного элемента соответственно 0.8 и 1.5 мм, перемещение которого в акустическом поле осуществлялось (в заглушенной ванне с водой) точным координатным устройством, снабженным механическими приборами. Сигнал с пьезоприемника усиливался и подавался на самописец уровня электрических колебаний. Для примера на рис. 1.12 представлена одна из типичных осциллограмм, характеризующих распределение звукового давления в фокальной области фокусирующего излучателя на частоту 1.12 МГц с углом раскрытия (α_m) 50° .

Представляет интерес сравнить полученные описанным выше способом экспериментальные значения диаметра и длины фокальных областей фокусирующих излучателей с соответствующими величинами, найденными из формул (1.4) и (1.5), которыми обычно пользуются для определения размеров фокальных областей излучателей со сравнительно небольшими углами раскрытия (табл. 1.6). Видно, что расчетные и экспериментальные размеры удовлетворительно согласуются друг с другом. Заметим попутно, что выполненное сравнение расчетных и экспериментальных распределений звукового давления в фокальных областях фокусирующих излуча-

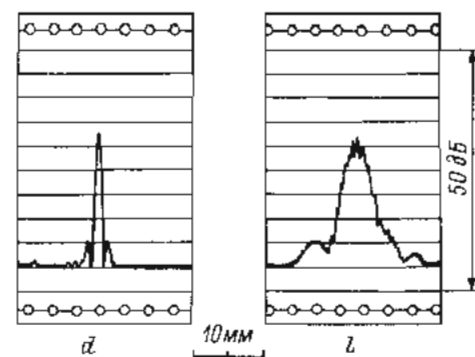


Рис. 1.12. Осциллограмма распределения звукового давления в диаметральной (d) и осевой (l) плоскостях фокусирующего излучателя.

Таблица 1.6

Сравнение расчетных и экспериментальных размеров фокальных областей фокусирующих излучателей

f , МГц	α_m , град.	F , мм	R , мм	d_p , мм	l_p , мм	d_s , мм	l_s , мм	$\frac{d_s - d_p}{d_s}$, %	$\frac{l_s - l_p}{l_s}$, %
0.5	36	70	42.5	6	31.4	5.9	28	1.7	12
1.04	36	70	42.5	2.8	13.5	3	13	6.7	4
1.95	36	70	42.5	1.5	7.8	1.35	8.2	11	5
0.555	50	106	80	4.4	15	4.35	17.8	1.1	18.5
1.12	50	106	80	2.2	7.5	2.1	8.4	5	9.5

Примечание. В нижеслесах буквы р и о означают соответственно расчетные и экспериментальные данные.

телей с резонансными частотами 0.5 и 1 МГц указывает на хорошее согласие между экспериментальными и расчетными данными для углов раскрытия до 75° (Розенберг, Сирогук, 1963; Розенберг, 1967).

Величины интенсивности в фокальной области определялись путем измерения акустической мощности излучателя радиометрическим способом. При этом удобно пользоваться формулами, связывающими величину акустической мощности излучателя W , в ваттах, с силой F , в граммах, действующей на поверхность радиометра (Сирогук, 1961):

$$W \approx 7.35 \cdot F \text{ для отражающей поверхности,} \quad (1.11)$$

$$W \approx 14.7 \cdot F \text{ для поглощающей поверхности.} \quad (1.12)$$

Величина интенсивности ультразвука, осредненной по площади фокального пятна, определялась из соотношения $I = 0.84 W/S$, где $S = \pi r_0^2$ — площадь фокального пятна, полученная экспериментально или расчетным путем; 0.84 — множитель, указывающий на то, что через основной дифракционный максимум фокальной области проходит 84% ультразвуковой энергии (Розенберг, 1967).

Проведенные экспериментальные исследования показали, что для лучшего согласования входного сопротивления фокусирующего излучателя с выходом ультразвукового генератора с целью повышения к.п.д. установки на частотах ультразвука выше 1 МГц следует применять трансформацию входного сопротивления излучателя. Для ее осуществления используется последовательное электрическое соединение участков пьезокерамической пластины, поляризованных в противоположных направлениях и возбуждаемых в противофазе (Семенников, 1957). При этом все участки пластины работают акустически параллельно, а входной электрический импеданс увеличивается в n^2 раз, где n — число участков пьезокерамической пластины. Такая конструкция позволила изготовить высокочастотные ультразвуковые пьезокерамические излучатели с большой рабочей поверхностью и с заданным входным сопротивлением, что повысило к.п.д. установок в 2—4 раза по сравнению с преобразователями, согласованными с помощью трансформаторов.

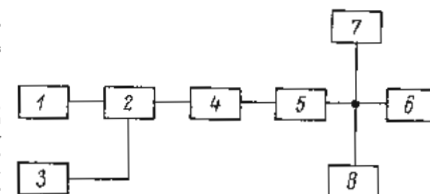
1.5. Ультразвуковые генераторы

В литературе описано несколько экспериментальных установок, предназначенных для изучения действия фокусированного ультразвука на глубокие структуры организма. Группой Фрая, например, разработана и используется установка, занимающая двухэтажное помещение, на верхнем этаже которого размещены ультразвуковой генератор, питающий фокусирующие излучатели, а также массивное координатное устройство весом более 1500 кг

снабженное механическими приводами, а на нижнем этаже (электрически экранированном) — устройства для крепления животного и определения положения фокальной области, аппаратура для измерения акустической мощности излучателей, усилители, стимуляторы и другие приборы для исследования электрической активности центральной нервной системы (Fry, Fry, 1957; Fry, 1958b, 1958c). Описана также установка (Warwick, Pond, 1968), состоящая из сравнительно компактного ультразвукового генератора с электрической мощностью 250 Вт, стереотаксического прибора, выполненного на основе модернизированного фрезерного станка, и фокусирующих излучателей на основе пьезокерамики титаната бария и цирконата-титаната свинца.

Рис. 1.13. Типовая блок-схема генераторов, питающих фокусирующие излучатели ультразвука.

1 — задающий генератор высокой частоты; 2 — усилитель-модулятор; 3 — генератор прямоугольных импульсов; 4 — усилитель для «раскачки» выходных генераторных ламп; 5 — выходной каскад; 6 — фокусирующий излучатель; 7 — милливольтметр; 8 — осциллограф.



Особенностям конструирования установок, предназначенных для применения фокусированного ультразвука в нейрохирургии, посвящен ряд работ (Leichner, 1965; Лукьянова и др., 1971; Вергелис и др., 1975; Зелоуджес и др., 1975). Особое внимание уделено мерам стабилизации акустической мощности на фокусирующем излучателе (Leichner, 1965; Зелоуджес и др., 1975).

Приведем краткое описание ультразвуковых генераторов медицинского назначения (УЗГМ), разработанных и изготовленных в Акустическом институте АН СССР. В зависимости от электрической мощности на выходе (в ваттах) генераторы можно разделить на четыре типа: УЗГМ-100, УЗГМ-250, УЗГМ-500, УЗГМ-1500. Большинство генераторов построено по схеме с независимым возбуждением. Типичная блок-схема установки для биологических исследований с использованием генератора и излучателя приведена на рис. 1.13. Вольтметр 7 и осциллограф 8 используются для контроля высокочастотного напряжения на фокусирующем излучателе. Все генераторы могут работать как в непрерывном, так и в импульсном режиме с частотой повторения импульсов от 0.1 до 100 Гц и длительностью импульсов от 0.5 до 5 с. Каждый генератор снабжен калибровочным графиком, связывающим величину напряжения на фокусирующем излучателе с величиной интенсивности ультразвука в фокальной области. Генераторы УЗГМ-100 использовались для воздействия фокусированным ультразвуком на хрусталик глаза с целью ускорить «созревание» катаракты, для раздражения воспринимающих периферических нервных структур, в частности рецепторов ушного лабиринта; для раз-

рушения заданных глубоких структур головного мозга животных при наличии в черепе трепанационного отверстия.

Краткие технические данные нескольких генераторов УЗГМ-100 сведены в табл. 1.7. Мощность, потребляемая прибором от сети, — 220 Вт; габариты 420×260×310 мм; вес 16 кг.

Таблица 1.7

Технические данные генераторов УЗГМ-100

Технические данные и единицы измерения	Назначение генераторов				
	воздействи- е на структуру глаза	разрушение глубоких структур мозга	раздра- жение кожных рефлексо- ров	воздействи- е на ушную лабиринт	
Рабочая частота, кГц . . .	2720	1020	2000	2730	1950
Акустическая мощность па фокусирующем излу- чении, Вт	20	33	30	28	14
Максимальная интенсив- ность, осредненная по пло- щади фокальной области, Вт/см ²	1100	400	1450	1550	650
Размеры фокальной области, мм:					
диаметр	1.4	3	1.5	1.4	1.5
длина	7.5	15.8	7.5	7.5	7.8
площадь	1.54	7	1.75	1.54	1.75
Характеристики преобразо- вателя:					
радиус, мм	32.5	42.5	42.5	32.5	42.5
фокусное расстояние, мм	70	70	70	70	70
угол раскрытия, гра- дусы	31	36	36	31	36

Генераторы УЗГМ-250 с большей электрической мощностью на выходе использовались для создания локальных разрушений заданного размера в глубоких структурах мозга, для раздражения периферических нервных структур человека, для воздействия на злокачественные опухоли и т. д. (рис. 1.14). Краткие техниче-ские данные изготовленных генераторов УЗГМ-250 сведены в табл. 1.8. Мощность, потребляемая прибором от сети, — 1 кВт; габариты 550×400×370 мм; вес 40 кг.

Генератор УЗГМ-500 применялся для тех же целей, что и гене-ратор УЗГМ-250.

Мощность, потребляемая прибором от сети, — 1.8 кВт. Кон-струкция состоит из блока питания и генераторного блока, габари-ты которого 470×305×260 мм и вес 15 кг.

Пайболее мощной и универсальной установкой, позволяющей проводить разнообразные исследования, связанные с воздейст-вием фокусированного ультразвука на биологические объекты, является генератор УЗГМ-1500 (рис. 1.15).

Таблица 1.8

Технические данные генераторов УЗГМ-250

Технические данные и единицы измерения	Назначение генераторов				
	воздействи- е на опухоль	раздражение периферических нервных структур человека	разрушение глубоких структур мозга		
Рабочая частота, кГц . . .	1060	938	1945	925	1720
Акустическая мощность па фокусирующем излу- чении, Вт	65	48	36	55	80
Максимальная интенсив- ность, осредненная по пло- щади фокальной области, Вт/см ²	800	600	1700	700	3200
Размеры фокальной области, мм:					
диаметр	3	3	1.5	3	1.75
длина	15.8	16	8	15.8	8.7
площадь	7	7	1.75	7	2.1
Характеристики преобразо- вателя:					
радиус, мм	42.5	42.5	42.5	42.5	42.5
фокусное расстояние, мм	70	70	70	70	70
угол раскрытия, гра- дусы	36	36	36	36	36

При изготовлении генераторов УЗГМ-1500 в качестве базовых установок были использованы стандартные высокочастотные уста-новки, которые применяются для нагрева пресспорошков при вы-работке пластмасс. При этом оставалась практически неизменной силовая часть установки, включающая высоковольтный выпря-митель, анодный трансформатор, вентилятор, аппаратуру цепей питания и управления. Генераторный блок установки, настроен-ный на частоту 68 МГц, полностью заменялся: добавлялись блок задающего генератора высокой частоты (на фиксированную частоту из диапазона 0.5—3 МГц), блок генератора импульсов и блок выпрямителя.

Технические данные генераторов УЗГМ-1500 приведены в табл. 1.9. Мощность, потребляемая генератором от сети, — 5 кВт; габариты 530×590×1400 мм; вес 200 кг. Каждый из гене-раторов установлен на съемной, легко перемещающейся тележке.

В настоящее время в Акустическом институте АП СССР раз-работано несколько модификаций ультразвуковых генераторов на транзисторах для применения фокусированного ультразвука в различных областях медицины и физиологии. Электрическая мощность на выходе генераторов составляет 30—150 Вт, рабочий диапазон частот 0.5—3 МГц.

1.6. Оценка параметров ультразвукового воздействия

Для оценки воздействия фокусированного ультразвука на биологические среды и объекты требуется знать параметры ультразвукового облучения. К их числу относятся: интенсивность ультразвука, продолжительность облучения, частота ультразвука, а также дающие, характеризующие режим воздействия (непрерывный, амплитудно-модулированный или импульсный), степень фокусировки ультразвуковых лучей и акустические свойства облучаемого объекта. Большинство из перечисленных параметров, кроме двух первых, к моменту облучения обычно известны и, таким образом, выбор оптимального режима воздействия, как правило, сводится к определению оптимальной интенсивности ультразвука и продолжительности облучения.

Одним из основных параметров, по величине которого можно судить о произведенном биологическом эффекте, является интенсивность ультразвука. Измерения интенсивности непосредственно в тканях организма сопряжены с определенными трудностями, поэтому такие измерения часто проводят в воде, величина акустического сопротивления которой близка к акустическому сопротивлению большинства тканей, кроме костной; при этом вводят поправки на поглощение ультразвуковой энергии в тканях с известными акустическими свойствами (см. гл. 1.2).

Измерения интенсивности в фокальной области можно выполнить с помощью миниатюрных пьезоэлектрических приемников, конструкция и методы градуировки которых подробно описаны Е. В. Романенко (1967), а также с помощью термических приемников на основе термопар, параметры, конструкция и теоретические соотношения для которых приведены в литературе (Fry, Fry, 1954; Fry, 1957). Для того чтобы не искажать формы акустического поля в районе фокальной области, размеры чувствительного элемента должны быть приблизительно на порядок меньше длины акустической волны.

Сравнительные характеристики пьезоэлектрических приемников и термопар приведены в одной из работ (Hueter et al., 1956). Термические приемники, показания которых пропорциональны произведению αI , более предпочтительны для оценки поглощенной ультразвуковой энергии, а пьезоэлектрические приемники, выходящее напряжение которых пропорционально звуковому давлению, дают более обширную информацию о принятом ультразвуковом сигнале (например, может быть исследован кавитационный шум). Следует заметить, что возможности применения термопар резко ограничиваются из-за сильной зависимости их показаний как от частоты ультразвука, так и от температуры окружающей среды, что приводит к необходимости тщательного температурного контроля.

Существенным недостатком этих двух типов приемников являются трудности при измерениях в ультразвуковых полях высокой интенсивности, поскольку плохое смачивание поверхности

приемника, находящегося в биологической среде, неизбежно приводит к резкому снижению кавитационного порога. При возникновении в среде кавитации показания приемника становятся неустойчивыми. В частности, экспериментальные измерения интенсивности на мозге человека и животных было невозможно осуществить при интенсивностях в фокальной области, превышающих 100 Вт/см^2 (Hueter et al., 1956). Оказалось, что кавитация на приемнике, находящемся в мозге, возникает значительно легче, чем при тех же условиях в воде. Поэтому интенсивность в фокальной области обычно определяют путем экстраполяции данных, полученных при небольших значениях интенсивности.

При исследованиях воздействия фокусированного ультразвука на биологические структуры часто бывает необходимо быстро оценить возможные последствия изменения того или иного параметра ультразвукового воздействия или проверить стабильность излучаемой ультразвуковой мощности. Для этой цели был предложен простой способ, основанный на том, что при облучении фокусированным ультразвуком некоторых пластических материалов (в частности, метакрилата) внутри материала в районе фокального пятна образуются области напряжений, которые имеют тепловую природу и легко визуализируются в поляризованном свете (Lele, 1962a, 1962b; Basauri, Lele, 1962; Robinson, Lele, 1972). При одинаковых ультразвуковых дозах размеры области напряжений в метакрилате отличаются друг от друга всего лишь на несколько процентов. Длина и диаметр области линейно связаны с логарифмом длительности облучения; логарифм объема является линейной функцией логарифма длительности облучения. По мнению Лили, использование пластических материалов как акустического «аналога» мозга позволяет удовлетворительно оценить влияние различных физических параметров на размеры разрушения в мозге животного. Однако к подобной рекомендации следует подходить с осторожностью, поскольку, как показано далее, механизм разрушения биологических структур определяется не только тепловыми процессами, как это имеет место при воздействии фокусированным ультразвуком на образец из метакрилата. Кроме того, мозг и материал пластика обладают различными акустическими свойствами, поэтому интенсивность в фокусе и геометрия фокальной области в этих двух средах могут заметно отличаться. Таким образом, предложенный способ пригоден лишь для самой приближенной оценки биологического эффекта, ожидаемого после использования фокусированного ультразвука.

Глава 2. Биологическое действие фокусированного ультразвука

Биологическое действие ультразвука обусловлено совместным влиянием ряда факторов, среди которых основными являются тепло, выделяющееся при поглощении в ткани ультразвуковой энергии, механические эффекты, проявление которых наиболее заметно при возникновении в среде кавитации, и эффекты физико-химического характера (возникновение акустических потоков, ускорение процессов диффузии через биологические мембраны, влияние на химические процессы и т. д.).

Биологическое действие ультразвука сравнительно малой интенсивности (доли и единицы ватта на квадратный сантиметр) детально обсуждалось в ряде монографий (Beier, Döner, 1954; Bergmann, 1954; Эльпинер, 1963, 1973; Сперанский, Рокицкий, 1970; Reid, Sikov, 1972) и поэтому здесь не рассматривается. Предметом обсуждения в данной главе являются накопленные сведения о биологическом действии ультразвука значительно более высокой интенсивности и о факторах, вносящих основную вклад в наблюдаемые изменения биологических сред и объектов.

2.1. Тепловое действие

При распространении ультразвука в биологической среде возможны два типа изменения ее температуры: периодические изменения в результате колебательного движения среды и монотонные изменения, связанные главным образом с поглощением акустической энергии. Периодические изменения температуры благодаря небольшой сжимаемости биологической среды слишком малы, чтобы вызвать какие-либо наблюдаемые термические явления. Например, если при распространении фокусированного звука в воде амплитуда звукового давления составляет 10 атм, то амплитуда колебаний периодически изменяющейся температуры не превышает 0.01°C (Fry, et al., 1950). В то же время изменения температуры вследствие поглощения акустической энергии в биологической среде, как показано ниже, весьма значительны и могут оказывать существенное влияние на биологические объекты и их функциональные характеристики.

Количество тепла, выделяющегося в некотором слое биологической ткани, можно грубо оценить (без учета теплопроводности

среды) с помощью формулы, согласно которой интенсивность ультразвука, теряющаяся в слое толщиной x , составляет

$$I_x = I_0 (1 - e^{-2\alpha x}).$$

В качестве примера укажем, что в мышцах, для которых при частоте 1 МГц $\alpha = 0.16\text{ см}^{-1}$ (Dussik et al., 1958), в слое толщиной 1 см и с поперечным сечением 1 см² при интенсивности ультразвука 50 Вт/см² поглощается мощность, равная 14 Вт. Воспользовавшись известными коэффициентами пересчета (Сева, 1969), можно показать, что этому соответствует мощность, равная 3.3 кал/с, т. е. в предположении отсутствия теплопроводности среды указанный объем ткани нагреется за 10 с приблизительно на 30°C . Подобные расчеты, часто приводимые в литературе, пригодны лишь для самых приближенных оценок степени нагрева биологической среды под действием ультразвука. Как показано ниже, влиянием теплопроводности среды можно пренебречь лишь при использовании весьма коротких длительностей ультразвукового воздействия, не превышающих нескольких десятых долей секунды.

Возможное влияние других факторов, которые гипотетически могли бы принимать участие в нагревании ткани при распространении через нее ультразвука, рассмотрено Фраем (Fry, 1953). Такими факторами могут быть: 1) повышение температуры на границах раздела между элементами микроструктуры ткани (например, между клетками); 2) нагрев на газовых пузырьках в ткани; 3) тепловые явления, связанные с кавитацией.

Для оценки влияния первого из перечисленных факторов был выполнен расчет (Fry, 1953), который показал, что повышение температуры на границах между элементами структуры ткани составляет лишь ничтожные доли градуса. Расчет проводился для интенсивностей в фокальной области 50 Вт/см² (что соответствует амплитуде ультразвукового давления 12 атм), коэффициента поглощения ультразвука в ткани 0.4 см^{-1} , среднего размера клетки 10 мкм и теплопроводности ткани, равной теплопроводности воды.

Оценки нагрева на газовых пузырьках показывают, что возрастание температуры на воздушном пузырьке диаметром 0.5 мкм при частоте 1 МГц и амплитуде ультразвукового давления 15 атм не превышает 0.3°C (Fry, 1953). Влияние нагрева ткани в результате кавитационных явлений также несущественно (Fry, 1953).

Таким образом, единственной реальной причиной нагрева биологических тканей при действии на них ультразвука является выделение тепла в результате поглощения тканью ультразвуковой энергии.

Замечено, что в тканях, подвергшихся воздействию ультразвука, тепло распределяется неравномерно, причем выделяется большее количество тепла на границах раздела тканей, чем в толще однородных тканей (Lehmann, Johnston, 1958). Наибольшее повы-

шение температуры наблюдается на границах раздела тканей с резко отличающимися акустическими свойствами, например на границе кость—мягкие ткани (Nelson et al., 1950; Bender et al., 1953).

Величина приращения температуры ткани в фокальной области фокусирующего излучателя может быть определена как расчетным, так и экспериментальным путем. Экспериментальные исследования повышения температуры тканей в результате воздействия на них фокусированным ультразвуком проводились рядом авторов (Fry et al., 1950; Fry, 1953, 1956; Fry, Fry, 1953, 1954; Fry, Dunn, 1956; Hueter et al., 1956; Pond, 1970; Robinson, Lele, 1972). Измерения температуры осуществлялись с помощью миниатюрных термодатчиков как в непрерывном, так и в импульсном режимах облучения. Величины приращения температуры ΔT при импульсном и непрерывном облучении представлены в табл. 2.4 для двух значений интенсивности в фокусе при частоте ультразвука 982 кГц. Из таблицы видно, что величины приращения температуры тканей могут в ряде случаев достигать десятков градусов.

Таблица 2.4

Величины ΔT при импульсном и непрерывном облучении (по: Fry, Dunn, 1956)

Интенсивность в фокусе, Вт/см ²	Длительность импульса, с	Интервал между импульсами, с	Число импульсов	ΔT , °C	Разница ΔT при импульсном и непрерывном облучении, %
100	0.4	0.6	10	15.7	3.2
100	4	—	—	16.2	
100	0.1	0.9	10	4.3	
100	1	—	—	5.2	19
70	0.4	0.6	7	8.9	
70	2.8	—	—	9.4	
70	0.1	0.9	10	2.5	49
70	1	—	—	3.8	

Была исследована связь приращения температуры в фокальной области с размерами разрушений в мозге кошки (Hueter et al., 1956). Частота ультразвука составляла 2.5 МГц, интенсивность в фокусе менялась от 800 до 1250 Вт/см², использовался как непрерывный, так и импульсный режим работы (длительность импульса 0.4 с, частота повторения 1 Гц). Возрастание температуры в фокусе определялось расчетным путем без экспериментальной проверки. Полученные результаты сведены в табл. 2.2, из ко-

Таблица 2.2

Влияние температуры в фокальной области на размеры разрушений (по: Hueter et al., 1956)

Характер облучения	Интенсивность в фокусе, Вт/см ²	Расчетное увеличение температуры ΔT , °C	Размеры разрушений, * мм ²
Непрерывный режим, с:	2.5	26	0
	3	37	2
	8	41	3
	4.5	46	7.5
	6	52	25
Импульсный режим, число импульсов:	910	23	5
	1070	28	14
	1140	29	17.5
	—	—	—

* Длина, умноженная на диаметр.

торой видно, что с повышением температуры в фокальной области размеры разрушения резко увеличиваются.

Измерение приращения температуры в глубоких тканях организма возможно лишь в опытах на животных, причем далеко не во всех практически важных случаях. Поэтому представляет интерес подробнее остановиться на расчетных методах определения степени нагрева тканей при воздействии на них фокусированного ультразвука.

Расчет приращения температуры в центре фокальной области фокусирующего излучателя с учетом влияния теплопроводности окружающей среды был выполнен рядом авторов (Pond, 1970; Robinson, Lele, 1972). Приведем выражение для приращения температуры ΔT в центре фокальной области фокусирующего излучателя (Pond, 1970):

$$\Delta T = \frac{\mu I_0}{J} e^{-\mu d} A(t), \quad (2.1)$$

где μ — коэффициент поглощения ультразвука по энергии, равный удвоенному значению коэффициента поглощения α (см. гл. 1.2); I_0 — максимальное значение интенсивности в центре фокальной области без учета поглощения ультразвука в среде; d — глубина расположения облучаемого участка от поверхности ткани; t — длительность ультразвукового воздействия; J — механический эквивалент единицы тепла ($J = 4.18$ Дж/кал = $4.18 \cdot 10^7$ эрг/кал = 0.427 ккал/кал). Например, поскольку $1 \text{ Вт} = 1 \text{ Дж/с}$, то $1 \text{ Вт} = 0.239 \text{ ккал/с}$; $A(t)$ — функция, учитывающая влияние теплопроводности среды.

Функция $A(t)$, представляющая собой отношение действительного приращения температуры ткани к приращению температуры без учета теплопроводности среды, приведена на рис. 2.1 для фокусирующего излучателя с частотой 3 МГц и углом схождения лучей 50° . Видно, что учет влияния теплопроводности среды становится необходимым при длительности воздействия, превышающей 0.1–0.2 с. Зависимость, представленная на рис. 2.1, может быть использована не только для определения ΔT в фокальной области данной фокусирующей системы, но и в целом ряде других практически важных случаев. В частности, расчет ΔT может быть выполнен в следующих случаях (Pond, 1970).

1. Для любой частоты ультразвука nf (n — любое число), отличной от указанной выше резонансной частоты излучателя $f=3$ МГц, в геометрически подобных фокусирующих системах; при этом

$$A_f(t) = A_{nf}\left(\frac{t}{n^2}\right).$$

2. Для любых значений радиуса фокальной области nr_0 , отличных от r_0 для указанного излучателя; при этом $A_{nr_0}(t) = A_{nr_0}(n^2 t)$.

3. Для любых значений коэффициента теплопроводности ткани k' с помощью соотношения $t' = t \cdot k/k'$, где k — коэффициент теплопроводности воды.

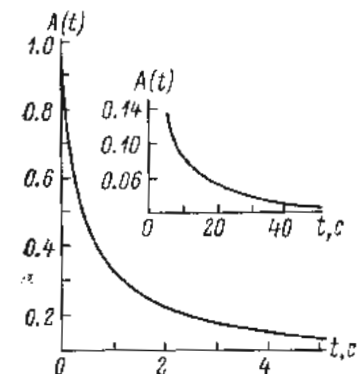


Рис. 2.1. Зависимость функции $A(t)$ от времени облучения t (по: Pond, 1970).

Объяснения в тексте.

Поскольку величина ΔT пропорциональна интенсивности ультразвука, выключение ультразвука в момент t_1 эквивалентно добавлению источника тепла с «отрицательным знаком». Таким образом, спустя время t после включения ультразвука и при выключении его в момент t_1 получим

$$\Delta T = \Delta T(t) - \Delta T(t - t_1). \quad (2.2)$$

Подобная ситуация проиллюстрирована графиком на рис. 2.2, где представлена зависимость величины ΔT от времени при выключении источника фокусированного ультразвука спустя 3 с после его включения. Частота ультразвука 3 МГц; $I_0 = 315$ Вт/см².

Предложенный Поупом (Pond, 1970) расчет приращения температуры в фокальной области излучателя является приближенным, поскольку автором не была учтена зависимость акустических свойств ткани от температуры. Как указывалось в гл. 1.2, величина коэффициента поглощения ультразвука в биологических тканях в ряде случаев существенно зависит от температуры тканей. Поэтому в процессе воздействия на ткани фокусированным ультра-

звуком величина μ в формуле (2.1) не остается неизменной. С другой стороны, величина интенсивности ультразвука в фокальной области, которая фигурирует в формуле (2.1), может изменяться вследствие зависимости акустического сопротивления тканей от температуры. Наличие такой зависимости изменяет долю акустической энергии, отраженной от тканей в фокальной области. В то же время учет обоих указанных факторов затруднен, поскольку цифровые данные о зависимости акустических свойств биологических тканей от температуры до настоящего времени крайне немногочисленны.

Однако даже при сделанных допущениях расчет ΔT , выполненный по формуле (2.1), дает хорошее согласие с данными экспери-

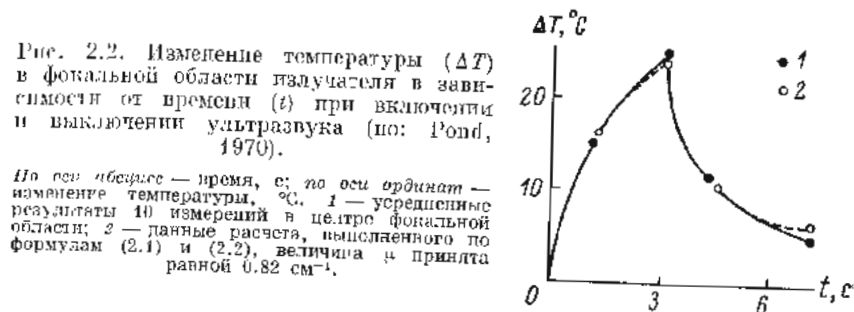


Рис. 2.2. Изменение температуры (ΔT) в фокальной области излучателя в зависимости от времени (t) при включении и выключении ультразвука (по: Pond, 1970).

По оси абсцисс — время, с; по оси ординат — изменение температуры, $^\circ\text{C}$. 1 — усредненные результаты 10 измерений в центре фокальной области; 2 — данные расчета, выполненного по формулам (2.1) и (2.2), величина μ принята равной 0.82 см^{-1} .

ментов (Pond, 1970). Измерения температуры мозга в районе фокальной области производились с помощью миниатюрной термопары, состоящей из медной и константановой проволочек диаметром по 0.05 мм. Пороговые разрушения в тканях мозга крысы были получены при интенсивности ультразвука в центре фокальной области (с учетом поглощения ультразвука в среде) 226 Вт/см^2 , длительности облучения 3 с и частоте ультразвука 3 МГц. Этим разрушениям соответствовало вычисленное по формуле (2.1) приращение температуры ΔT в центре фокальной области, составляющее 24.1°C . Среднее значение десяти измерений ΔT оказалось равным 24.7°C , что согласуется с результатами расчета. Наличие хорошего согласия расчетных и экспериментальных данных иллюстрирует рис. 2.2.

Роль теплового фактора в процессе разрушения тканей фокусированным ультразвуком велика, но, по нашему мнению, излишне абсолютизируется некоторыми исследователями. Так, по мнению ряда из них, ультразвуковые разрушения тканей обусловлены только тепловыми процессами и могут быть в точности воспроизведены с помощью любого источника тепла (Lele, Pierce, 1972). Большое количество разнообразных экспериментальных результатов, полученных разными авторами, Лили и Пирс (Lele, Pierce, 1972) объясняют с позиций предложенной ими термической гипотезы механизма разрушающего действия

ультразвука, которая формулируется авторами следующим образом: для широкого класса обратимых и необратимых эффектов, вызванных действием ультразвука на ткани, аналогичные эффекты могут быть эквивалентно воспроизведены акустическим локальным нагревом ткани при условии, что ход изменения температуры при нагреве и охлаждении повторяет ход изменения температуры при ультразвуковом облучении.

Однако существует ряд экспериментальных результатов, которым трудно дать объяснение с позиций сторонников чисто теплового механизма разрушения биологических структур. Так, Фрай с сотрудниками путем облучения фокусированным ультразвуком спинного мозга лягушек и молодых мышей, охлажденных соответ-

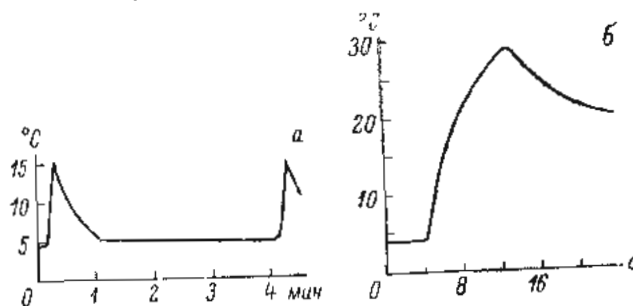


Рис. 2.3. Изменение температуры в спинном мозге лягушки при его облучении двумя импульсами (а) и одним импульсом ультразвука (б) (по: Фру, 1953).

По оси абсцисс — время; по оси ординат — температура, °C.

ственно до 2 и 10° C, вызывали необратимый паралич задних конечностей животных даже если температура спинного мозга после облучения не превышала 20° C (Fry et al., 1950; Fry, 1953; Fry, Dunn, 1956; Dunn, Fry, 1957; Fry, Fry, 1960). Эта температура значительно ниже уровня, при котором изменяется белковый состав биологических структур. Однако гистологические исследования подтвердили наличие разрушений спинного мозга (Wall et al., 1953).

Результаты одного из характерных экспериментов приведены на рис. 2.3, где изображена запись во времени температуры в спинном мозге лягушки по данным измерений с помощью термопары. Облучение спинного мозга двумя импульсами продолжительностью 4.3 с с паузой между ними, равной 4 мин, вызывает паралич после второго импульса (рис. 2.3, а). Паралич наступает также после облучения одиночным импульсом, если его длительность больше 4.3 с (рис. 2.3, б). Видно, что температура спинного мозга в первом и втором случаях не превышала соответственно 15 и 30° C. В то же время помещение лягушки в теплую воду с целью повышения температуры спинного мозга до 30° C не вы-

зывало никакого изменения двигательных функций даже за полчаса. Таким образом, образование паралича не зависит от достижения какого-либо определенного уровня температуры.

К этим результатам следует добавить, что при комнатной температуре паралич мог быть вызван в течение 4 мин облучения импульсами длительностью 0.08 с с частотой повторения 2 Гц: при этом температура спинного мозга составляла 36° C. Однако импульсами длительностью 0.01 с с частотой повторения 20 Гц паралич не удалось создать даже за 10 мин, хотя температура спинного мозга была большой и составляла 40° C (Fry et al., 1950).

Со всеми этими данными, свидетельствующими о том, что наблюдаемый физиологический эффект, по-видимому, обусловлен не повышением температуры, а другими факторами, хорошо согласуются результаты экспериментов по созданию паралича у охлажденных молодых мышей, у которых температура облученных участков спинного мозга никогда не достигала температуры взрослого животного (36° C) (Fry, Dunn, 1956; Dunn, Fry, 1957; Fry, Fry, 1960).

Следует, однако, указать, что Лили и Пирс (Lele, Piero, 1972) дали объяснение описанных выше эффектов, вытекающее из предложенной ими термической гипотезы ультразвукового разрушения тканей. По их мнению, эти эффекты могут наблюдаться и при температурах животного, существенно меньших 37° C, причем наличие или отсутствие паралича определяется лишь температурой адаптировавшегося животного. Как известно, метаболическое состояние ткани, отражаемое в ее потребности в кислороде, экспоненциально зависит от температуры объекта (Blair, 1964). Таким образом, у животного, адаптировавшегося к низкой температуре, потребность в кислороде соответственно уменьшается. Если у охлажденного животного локальная потребность в кислороде органа или малого объема ткани внезапно возрастает (например, вследствие местного нагрева ультразвуком), циркуляция кислорода окажется неспособной удовлетворить изменившимся местным условиям; при этом ткань будет подвергаться гипоксии и может оказаться необратимо разрушенной. Центральная нервная система, как известно, отличается чрезвычайно высокой скоростью метаболизма. Так как потребность тканей мозга в кислороде увеличивается в три раза с ростом температуры от 10 до 20° C (Blair, 1964), необратимое разрушение их за счет гипоксии может иметь место и при этих низких температурах. Справедливость этого объяснения нуждается в дополнительном экспериментальном подтверждении.

Таким образом, физический механизм ультразвукового разрушения тканей до настоящего времени еще вызывает острые дискуссии.

2.2. Механическое действие

Одной из возможных причин разрушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука является его механическое действие. При облучении среды ультразвуком с интенсивностью порядка сотен и тысяч ватт на квадратный сантиметр на среду действуют с частотой порядка мегагерц знакопеременные давления, амплитуда которых составляет десятки и сотни атмосфер. Естественно, что столь интенсивное воздействие может приводить к разнообразным и в том числе разрушающим эффектам.

Механическое действие ультразвука резко усиливается при возникновении в биологической среде ультразвуковой кавитации, под которой понимают образование разрывов жидкой среды под действием растягивающих напряжений в фазе разрежения, возникновение паро-газовых полостей и последующее захлопывание этих полостей в фазе сжатия (Flynn, 1964; Перник, 1966). Физическая природа и проявления ультразвуковой кавитации детально рассмотрены в ряде работ обзорного характера (Рой, 1957; Сиротюк, 1962б, 1968; Flynn, 1964; Перник, 1966).

По наблюдениям Блейка (Blake, 1949), при действии на жидкую среду, например воду, фокусированного ультразвука с интенсивностью, вызывающей кавитацию, наблюдается три типа явлений. При сравнительно низких интенсивностях образуются относительно большие пузырьки, и этот процесс не сопровождается какими-либо звуковыми эффектами. Иначе говоря, происходит «вскипание» или дегазация жидкости — явление, детально изученное, в частности, О. А. Капустиной (1970).

При средних величинах интенсивности появляются длинные цепочки стабильных (т. е. существующих в течение продолжительного времени) пузырьков, порождаемых в фокальной области излучателя. Образование этих пузырьков сопровождается характерным слабым свистящим или липящим звуком. Подобные явления Блейк (Blake, 1949) наблюдал только в воде с газосодержанием, близким к нормальному; поэтому он назвал эти явления «газовой кавитацией».

При более высоких интенсивностях картина резко меняется. Наблюдается взрывообразный рост и захлопывание пузырьков, существующих в отличие от стабильных пузырьков в течение очень короткого интервала времени, сравнимого с длительностью периода колебания. Это явление, имеющее явно выраженный пороговый характер, названо Блейком «паровой кавитацией». При возникновении паровой кавитации всегда четко прослушивался треск, причем в отличие от газовой кавитации подобные эффекты наблюдались как в полностью, так и в частично дегазированной воде.

Однако в настоящее время подобная классификация имеет лишь исторический интерес. В соответствии со сложившимися

в настоящее время представлениями (Flynn, 1964) под истинной ультразвуковой кавитацией понимается появление неустойчивых полостей, а под кавитационным полем — поле неустойчивых пузырьков. Подобным явлениям соответствуют часто встречающиеся в литературе понятия «сильная», «реальная», «чистая», «истинная» кавитация. Эти явления следует отличать от «тихой», «слабой», «ложной», «дегазирующей» кавитации, которая по существу является возникновением поля стабильных пузырьков и не сопровождается физическими эффектами, характерными для истинной ультразвуковой кавитации.

Одним из физических явлений, возникающих при захлопывании неустойчивых полостей и имеющих большое значение в биологическом действии ультразвука, считается образование и последующее распространение ударных волн (Flynn, 1964; Перник, 1966). Возникновение ультразвуковой кавитации в биологических тканях приводит к грубым повреждениям и разрывам их структуры, наблюдаемым даже без использования тонких методов гистологического анализа.

Разрывы тканей образуются на «слабых точках» среды аналогично тому, как это происходит при кавитации в жидкостях. Как и в случае кавитации в жидкостях, «слабыми точками» становятся микроскопические газовые пузырьки, всегда имеющиеся в нормально насыщенных газом тканях; эти пузырьки можно обнаружить с помощью специальных акустических методов (Гаврилов, 1969, 1970). Другим типом «слабых точек» в биологических структурах могут быть границы раздела разных тканей или сред, например крови и стенок кровеносных сосудов (Fry, Dunn, 1972).

Для контроля наличия или отсутствия кавитации в биологических средах могут быть использованы различные способы: визуальные, химические, акустические и гистологические (Pill, 1972b). Большинство из них пригодно лишь для контроля кавитации в биологических суспензиях. Таковы способы, основанные на визуальной регистрации кавитационных полостей, на исследовании изменений светового потока, проходящего через среду с кавитационными пузырьками, на изучении химических изменений в среде (например, процессов выделения свободного иода из раствора иодистого калия), на исследовании деградации макромолекул, на использовании эффекта люминесценции, и т. д. Поскольку практический интерес представляет контроль кавитации в биологических тканях *in vivo*, наибольшие перспективы, на наш взгляд, имеют акустические методы контроля, основанные на регистрации широкополосного акустического шума или субгармоник, возникающих при наличии в среде ультразвуковой кавитации (подробнее см. гл. 3.4). Следует заметить, что до настоящего времени в мировой литературе имеются лишь единичные работы, связанные с применением акустических методов контроля наличия или отсутствия кавитационных явлений в биологических тканях

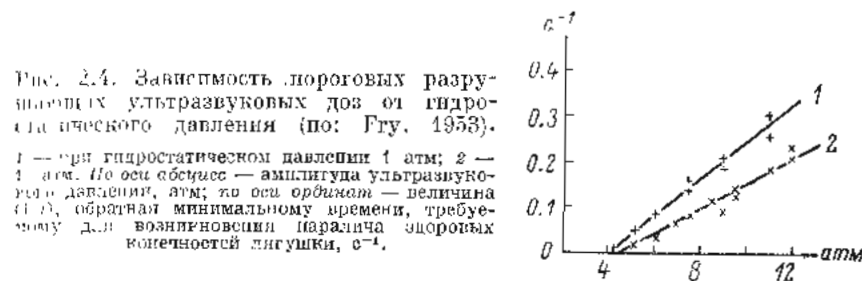
(Coakley, 1971; Hill, 1972b; Гаврилов, 1973, 1974; Lele et al., 1974). Развитие и совершенствование подобных методов является крайне желательным.

При использовании плоских ультразвуковых волн мегатерцевого диапазона частот кавитация в жидких средах, в частности биологических средах с нормальным газосодержанием, может возникать при интенсивностях, составляющих всего 0.3 Вт/см^2 , т. е. при амплитудах звукового давления, равных приблизительно 1 атм. В импульсном режиме облучения, а также с повышением частоты ультразвука, с увеличением вязкости среды и с уменьшением ее газосодержания кавитационные пороги заметно возрастают, но обычно не превышают нескольких атмосфер. Однако при использовании в аналогичных ситуациях фокусированного ультразвука кавитационные пороги существенно (на несколько порядков) возрастают по сравнению с порогами в плоских ультразвуковых полях. Так, в гл. 3.4 показано, что кавитация в тканях мозга подошвных животных возникала при интенсивностях ультразвука в фокальной области, составляющих сотни и тысячи ватт на квадратный сантиметр. Причина столь резкого повышения кавитационных порогов в этих случаях связана с рядом факторов. Прежде всего объем фокальной области фокусирующего излучателя, а следовательно, и вероятность нахождения в ней кавитационных зародышей значительно меньше, чем зона воздействия при использовании плоских ультразвуковых волн. Зависимость кавитационных порогов от вероятности нахождения в фокальной области кавитационных зародышей проявляется, в частности, в том, что с уменьшением размеров фокальной области, которое имеет место при повышении частоты ультразвука, величины кавитационных порогов существенно возрастают.

Другим важным фактором является то, что в случае фокусированного ультразвука кавитация возникает собственно в жидкой среде, а в случае плоских ультразвуковых волн — прежде всего на границе раздела между излучателем и жидкостью. Поскольку на любой, даже хорошо отшлифованной поверхности излучателя всегда имеются микротрещины, заполненные воздухом и являющиеся «генераторами» кавитационных зародышей (Flynn, 1964; Перник, 1966), наличие подобных границ раздела всегда способствует резкому снижению кавитационной прочности среды. Кавитационная полость, возникшая из первоначального кавитационного зародыша, при захлопывании раскалывается на несколько микроскопических паро-газовых пузырьков (Сиротюк, 1968), служащих готовыми кавитационными зародышами, на которых в последующих циклах ультразвуковых колебаний развиваются новые кавитационные полости. Этот процесс нарастает лавинообразно вплоть до достижения некоторого установившегося состояния, соответствующего возникновению в жидкой среде развитой кавитации. При этом в среде существует множество кавитационных зародышей, и кавитационная проч-

ность среды уже никак не соответствует первоначальной кавитационной прочности.

Несомненно, что кавитация является одним из основных факторов, приводящих к разрушению биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука. Однако, по данным Фрая с соавторами (Fry et al., 1951; Fry, 1953), разрушение спинового мозга животных, приводящее к параличу задних конечностей, может происходить и при условиях, когда ультразвуковая кавитация в ткани заведомо не имеет места. Результаты такого эксперимента приведены на рис. 2.4. Из графика следует, что наблюдаемый физиологический эффект практически не зависит от величины гидростатического давления, т. е. в данном случае, по-видимому, не связан с воздействием кавитации, эффективность



проявления которой в значительной мере определяется гидростатическим давлением.

В целом, однако, механическая гипотеза ультразвукового разрушения биологических структур заслуживает внимания и детального изучения, поскольку поддерживается рядом экспериментальных результатов. Например, как уже упоминалось в предыдущем параграфе, разрушение тканей может быть произведено определенной последовательностью подпороговых доз, каждая из которых сама по себе не вызывает ни сильного повышения температуры, ни гистологических или физиологических изменений.

Как известно из некоторых работ (Fry et al., 1970b; Dunn, Fry, 1971a, 1971b), существует вполне определенный диапазон доз фокусированного ультразвука, при которых наблюдаемые гистологические разрушения глубоких структур мозга подошвных животных не могут быть объяснены ни действием тепла, ни наличием кавитационных эффектов. Такие разрушения были названы авторами «фокальными» и, по их мнению, являются следствием еще недостаточно изученного механического действия фокусированного ультразвука на первую ткань.

Кроме перечисленных факторов, определяющих механическое действие ультразвука, следует упомянуть возможность деформации структуры тканей вследствие резонансных эффектов. К таким эффектам, во-первых, можно отнести резонансные пульсации стабильных газовых пузырьков, имеющих в жидких средах.

Резонансная частота пузырька f_0 для случая амплитуды колебаний, малой по сравнению с радиусом пузырька R_0 , определяется из соотношения (Minnaert, 1933)

$$f_0 \approx \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{3\gamma \left(P + \frac{2\sigma}{R_0}\right)}{\rho}}, \quad (2.3)$$

где γ — отношение удельных теплоемкостей c_p/c_v газа; P — гидростатическое давление в жидкости; σ — коэффициент поверхностного натяжения на границе газа и жидкости; ρ — плотность жидкости.

Для сравнительно больших пузырьков ($R > 1.5 \cdot 10^{-3}$ см) влиянием поверхностного натяжения на величину давления внутри пузырька можно пренебречь.

$$f_0 \approx \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{3\gamma P}{\rho}}. \quad (2.4)$$

При этом для воздушных пузырьков в воде получим $f_0 R_0 \approx 0.328$ кГц·см. Таким образом, для частоты ультразвука 1 МГц резонансными являются пузырьки с радиусом, приблизительно равным 3.3 мкм. Резонансные пульсации таких пузырьков и могут приводить к деформации биологической ткани.

Второй разновидностью резонансных эффектов может являться механический резонанс живых клеток. По мнению ряда авторов, при некоторых характерных частотах клетки определенного типа разрушаются легче, чем при незначительно отличающихся частотах (Askerman, 1962). Эти «резонансные» частоты зависят от типа клетки, от ее размеров, от свойств клеточных мембран и оболочек. Тем не менее прямых доказательств участия подобных резонансных явлений в механизме разрушения биологических структур под действием фокусированного ультразвука пока не имеется, и для выработки обоснованного суждения по этому поводу необходимы дальнейшие исследования.

2.3. Физико-химическое действие

Еще одной возможной причиной биологического действия фокусированного ультразвука могут явиться вторичные эффекты физико-химического характера. К числу этих эффектов можно отнести действие радиационного давления, возникновение акустических течений и микропотоков, повышение проницаемости биологических мембран, ускорение химических реакций и т. д. Действие этих эффектов при использовании ультразвука сравнительно малой интенсивности изучалось рядом исследователей и детально обсуждено в монографиях (Эльпинер, 1963, 1973; Beier, Dörner, 1954; Bergmann, 1954; Сперанский, Рокитянский, 1970; Reid, Sikov, 1972). Физико-химическое действие фокусированного ультразвука высокой интенсивности по существу не исследовалось.

Остановимся на возможной роли перечисленных факторов в биологическом действии фокусированного ультразвука. В ультразвуковом поле помимо знакопеременного звукового давления существует постоянное, не меняющееся во времени давление, называемое радиационным (Bergmann, 1954; Mataushek, 1957; Заембо, Красильников, 1966). Радиационное давление возникает при действии звуковой волны на отражающие или поглощающие звук препятствия; по абсолютной величине оно существенно (на несколько порядков) меньше звукового давления. Величина радиационного давления численно равна разности плотностей энергии E ($E = I/c$) в граничащих друг с другом средах (Mataushek, 1957). Это давление всегда направлено от среды с большей плотностью энергии к среде с меньшей плотностью энергии. Различия плотностей энергии в двух средах, а следовательно, и возникновение радиационного давления имеет место при определенных условиях (Mataushek, 1957).

1. Удельные акустические сопротивления $\rho_1 c_1$ и $\rho_2 c_2$ двух сред одинаковы, но скорости звука c_1 и c_2 в них различны. В этом случае отражения энергии на границе раздела сред не происходит, иными словами $I_1 = I_2$, однако $E_1 \neq E_2$, так как $c_1 \neq c_2$.

2. Скорости звука в обеих средах одинаковы, но плотности, а следовательно, и удельные акустические сопротивления сред различны. Благодаря отражению части ультразвуковой энергии от границы раздела сред с различными акустическими сопротивлениями $I_1 \neq I_2$, следовательно, и $E_1 \neq E_2$.

3. Различны удельные акустические сопротивления сред и скорости звука в них. Плотности энергии различны, за исключением случая, когда соблюдается соотношение $I_1/c_1 = I_2/c_2$.

Величина радиационного давления при нормальном падении звука может быть определена по формуле (Bergmann, 1954)

$$S_L = (1 + R) \frac{I}{c}, \quad (2.5)$$

где R — коэффициент отражения на границе раздела сред, оцениваемый по интенсивности

$$R = \left(\frac{\rho_2 c_2 - \rho_1 c_1}{\rho_1 c_1 + \rho_2 c_2} \right)^2.$$

Следовательно, у препятствия, полностью поглощающего звук,

$$S_L = \frac{I}{c}, \quad (2.6)$$

а у препятствия, полностью отражающего ($R=1$),

$$S_L = \frac{2I}{c}. \quad (2.7)$$

Если падающая волна проникает через препятствие и возбуждает за ним бегущую волну, то

$$S_L = (1 + R) \frac{I_1}{c_1} - \frac{I_2}{c_2}, \quad (2.8)$$

Из приведенных соотношений следует, что радиационное давление проявляется наиболее заметно на границах сред с резко изменяющимися акустическими свойствами. При воздействии фокусированного ультразвука высокой интенсивности, например, на структуры, расположенные у границы раздела мягкие ткани — кости, величина радиационного давления может оказаться весьма существенной. Например, оценки показывают, что при интенсивности ультразвука 5000 Вт/см^2 величина радиационного давления составляет в этом случае приблизительно 0.35 кг/см^2 . В то же время радиационное давление на границах раздела сред с незначительно отличающимися акустическими параметрами (например, воды и мягких тканей) пренебрежимо мало и, по-видимому, не вносит вклад в биологическое действие фокусированного ультразвука.

Другим фактором, связанным с биологическим действием фокусированного ультразвука, могут быть акустические течения и микропотоки, природа и проявления которых детально рассмотрены в ряде работ (Nyborg, 1957, 1969). Такие потоки возникают в частности, вблизи пульсирующих пузырьков, когда они имеются в биологических средах. Таким образом, для действия этого фактора наличие кавитации отнюдь не является необходимым условием. Микропотоки вблизи пульсирующих пузырьков способны порождать вихревые движения, которые в свою очередь могут вызывать разрыв клеточных мембран и разрушение больших молекул (например, ДНК) (Hughes, Nyborg, 1962). В принципе подобные эффекты возможны и вблизи клеток или любых внутриклеточных частиц, находящихся в ультразвуковом поле, однако интенсивность ультразвука, необходимая для разрыва клеток, оказывается в этом случае значительно большей, чем в рассмотренном выше случае пульсирующего пузырька (Nyborg, 1972).

Потенциально разрушающим фактором являются также внутриклеточные вихри и движения структур клетки, возникающие вследствие акустических микропотоков и радиационного давления (Wilson et al., 1966; Nyborg, 1971, 1972). Эти силы вызывают образование вихрей в вакуолях, деформации и перемещения внутриклеточных структур и цитоплазмы.

В биологическом действии ультразвука, по-видимому, принимает участие и способность ультразвука повышать проницаемость клеточных мембран (Beier, Döbner, 1954; Эльпинер, 1963; Nyborg, 1972; Taylor, Pond, 1972). Известно, что при действии фокусированного ультразвука на нервную ткань наблюдается значительное увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера в участках воздействия ультразвуком (Bakay et al., 1956).

Химическое действие фокусированного ультразвука, по-видимому, не отличается от химического действия интенсивных плоских ультразвуковых волн, которое детально рассмотрено в монографиях И. Е. Эльпинера (1963, 1973). Можно лишь указать, что при наличии в среде ультразвуковой кавитации наблюдаются два типа химических реакций. Первый из них включает те реакции, которые ускоряются при кавитации, но могут протекать с меньшей скоростью и в ее отсутствие. Второй тип реакций возникает лишь при наличии кавитации; эти реакции рассмотрены, в частности, в обзоре Флинна (Flynn, 1964). Однако чисто механические повреждения биологических структур под действием ультразвуковой кавитации проявляются столь существенно, что химические изменения, связанные, например, с образованием в среде активных свободных радикалов H и OH под действием кавитации, по-видимому, играют сравнительно малую роль в результирующем биологическом эффекте (Hill, 1972c).

2.4. Режимы облучения, нумулятивный эффект и безопасность

Для применения ультразвуковых методов в клинике, медицинских и физиологических исследованиях чрезвычайно важно знать эффект различных доз ультразвука. Изучению безопасных, потенциально опасных и разрушающих ультразвуковых доз посвящено значительное количество исследований (Dunn, Fry, 1971a, 1971b; Edmonds, 1972; O'Brien et al., 1972; Reid, Sikov, 1972; Ulrich, 1974; Wells, 1974, 1977; Nyborg, 1976; Steward et al., 1977). Их результаты представлены большинством авторов в форме графиков, связывающих значения интенсивности ультразвука и времени воздействия с величиной биологического эффекта при различных сочетаниях интенсивности и времени. Сравнивая результаты, необходимо иметь в виду, что в понятие «интенсивность» и «время воздействия» авторы вкладывают подчас разное содержание. Так, наряду со значениями интенсивности, осредненными по сечению ультразвукового луча, часто фигурируют пиковые величины. Для плоских излучателей ультразвука соотношение между пиковыми и усредненными по сечению величинами интенсивности составляет от 2 до 4; для идеального поршневого излучателя оно равно 4, при сопоставлении данных часто пользуются величиной 3. Для фокусирующего излучателя это соотношение в фокальной области больше 4.

На рис. 2.5 (по: Steward et al., 1977) показаны кривые, разграничивающие дозы ультразвука с разным эффектом; дозы ниже кривых считаются безопасными, выше — потенциально опасными и опасными. Степень опасности при одинаковом времени облучения зависит от интенсивности ультразвука, условий воздействия и характеристик облучаемой ткани. Данные рис. 2.5 не разделены по частоте и соответствуют диапазону 1—10 МГц. По мнению Ульриха (Ulrich, 1974), безопасные дозы действительно будут

такowymi (рис. 2.5, кривая 1), если пациент получит не более 10 экспозиций в течение месяца и 30 за год. По другим данным (Wells, 1974, 1977) ультразвуковой прибор, основанный на эффекте Допплера, при интенсивностях до 40 мВт/см² может быть применен без ограничения времени, тогда как эхо-система, работающая с импульсами длительностью 0.7 мкс, интенсивностью 30 Вт/см² и частотой повторения 1000 Гц, не должна употребляться для одного обследуемого более 5.5 ч. Пиковое значение интенсивности, ниже которого биологические эффекты отсутствуют при сколь угодно длительном воздействии, составляет примерно 100 мВт/см² (Nyborg, 1976). Это соответствует усредненным значениям интенсивности около 30 мВт/см² и согласуется с приведенными выше данными (Wells, 1974, 1977).

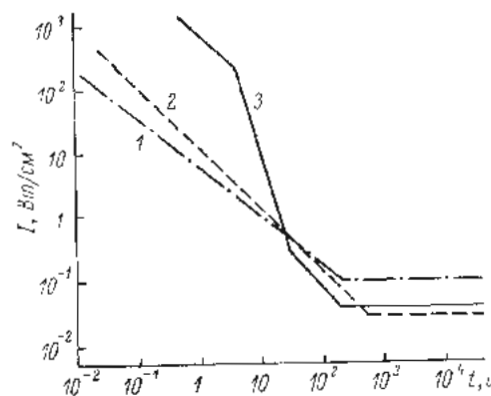


Рис. 2.5. Ультразвуковые дозы, ниже которых не возникает биологических эффектов, а выше — появляется потенциальная опасность разрушений, по данным разных авторов.

1 — по данным Ульриха (Ulrich, 1974); 2 — по данным Ньюборга (Nyborg, 1976); 3 — по данным Веллса (Wells, 1974, 1977). По оси абсцисс — продолжительность ультразвукового облучения, включая интервалы между облучениями, с; по оси ординат: 1, 2 — средние по времени значения интенсивности (I) при импульсном режиме облучения, 3 — величина I в импульсе, Вт/см².

В табл. 2.3 сведены данные о некоторых биологических эффектах ультразвука (в режиме непрерывного облучения) и дозах при которых они были зарегистрированы. Поскольку при определенных условиях ультразвуковое облучение может стать опасным, существенно, на какую ткань в организме производится воздействие. Одной из наиболее восприимчивых к ультразвуку является нервная ткань; дозы, вызывающие биологические эффекты у эмбриона и плода, значительно ниже вызывающих аналогичные эффекты во взрослом организме.

Таким образом, ответ на вопрос о границах безопасности ультразвукового воздействия неоднозначен и в большой мере зависит как от режима облучения, так и от облучаемого объекта. Можно согласиться с мнением о том (Wells, 1977), что использование, например, диагностической ультразвуковой аппаратуры

Таблица 2.3

Доза ультразвука и биологические эффекты (режим непрерывного облучения) (по: Steward et al., 1977)

Объект облучения	Средняя интенсивность, мВт/см ²	Общее время облучения, мин.	Частота, МГц	Наблюдаемый эффект
Крыса	10	5	0.93	Замедленное нервно-мышечное развитие
Мышь	20 40	300 300	2.3 1	То же Нарушения в развитии плода
Печень крысы	60	5	2	Изменение скорости митотического цикла в клетках
Кровь человека	65	5	?	Уменьшение времени свертывания
Ахиллово сухожилие	100	15	3.5	Ускорение заживления раны
Мышь	250	2	1	Уменьшение веса
Куриный эмбрион	500	0.27—0.4	3	Закупорка кровеносных сосудов
Мышь	500—5000 1700	0.167—5 1	1 2.25	Снижение веса плода Патологические изменения плода

целесообразно в трех ситуациях: 1) когда есть полная уверенность в том, что воздействие безопасно; 2) когда риск считается небольшим и приемлем с этической точки зрения при условии, что он объяснен пациенту и осознан им; 3) когда польза, которую больной может получить от ультразвукового воздействия, превышает потенциальный риск.

Для практики имеют значение знания о кумулятивном действии ультразвука в случаях, когда промежуток времени между последующими облучениями не слишком велик. В табл. 2.4 приведены данные об ультразвуковых дозах в режиме импульсного облучения, необходимых для получения ряда биологических эффектов. Видно, например, что при одинаковой интенсивности ультразвука в импульсе общее время облучения, необходимое для блокирования седативного нерва лягушки, быстро возрастает с уменьшением длительности каждого импульса от 7.3 до 2.8 с, при неизменном интервале между ними, составляющем 240 с (Fry et al., 1950). Если интервал между импульсами велик (100—400 мс), а их длительность составляет 10 мс, то наличие или отсутствие эффекта определяется лишь общим временем облучения ультразвуком (Taylor, 1970).

При одинаковом общем времени облучения и равной скажности импульсы длительностью 20 мкс оказывают большее разрушающее действие на печень, чем 10 мс и 150 мкс (Taylor, Connolly, 1969). По мнению исследователей, это связано с характерным вре-

Таблица 2.4

Дозы ультразвука и биологические эффекты
(режим импульсного облучения) (по: Wells, 1977)

Эффект	Наличие (+) или отсутст- вие (-) эффекта	Длитель- ность импульса	Интервал между импуль- сами	Общее время облуче- ния, с	Интен- сивность в им- пульсе, Вт/см ²	Ча- стота, МГц
Паралич седалищ- ного нерва ля- гушки	+	7.3 с	—	7.3	35	1
	+	4.3	240 с	8.6	35	1
	+	3.3	240	9.9	35	1
	+	2.8	240	1400	35	1
	+	80 мс	420 мс	29	35	1
	+	10	40	>120	35	1
Разрушение спя- щего мозга кры- сы	+	10 мс	100 мс	27	25	3.5
	+	10	200	29	25	3.5
	+	10	300	29	25	3.5
	+	10	400	29	25	3.5
	+	10	100	16	25	3.5
	+	10	200	23	25	3.5
	+	10	300	23	25	3.5
	+	10	400	23	25	3.5
Разрушение печени крысы	+	150 мкс	1500 мкс	27	105	6
	+	10 мс	100 мс	27	105	6
	+	20 мкс	200 мкс	27	105	6

Примечание. При наличии эффекта приводится минимальное время облучения; при отсутствии эффекта приводится наибольшее время облучения.

* Минимальное разрушение; ** более выраженное разрушение; *** максимальное разрушение.

менем упругой релаксации для тканей печени, которое составляет около 400 мкс. Импульсы, следующие через каждые 200 мкс вызывают добавочные напряжения в ткани; при интервале 1500 мкс эти напряжения падают; они могут достигать максимальной величины и при длительности импульса 10 мс во время его действия.

При одинаковых скважностях и равном общем времени облучения существенной оказывается длительность импульса: с импульсами длительностью 1 мс не удалось получить эффект, который легко наблюдался с импульсами 10 мс, хотя общее время облучения в первом случае было в 50 раз больше (Clarke, Hill 1970). Из представленных данных следует, что для проявления кумулятивных эффектов существенными являются многие, если не все, параметры ультразвуковой стимуляции: интенсивность, длительность импульсов, интервал между ними, общее время воздействия и т. д. В силу многообразия параметров, от которых зависит выраженность кумулятивных эффектов, систематическое исследование этих эффектов встречает значительные трудности. Тем не менее такие работы представляют большой практический интерес и несомненно нуждаются в развитии.

Глава 3. Применение фокусированного ультразвука для разрушения глубоких структур мозга и других биологических тканей

Возможность применения фокусированного ультразвука для локального разрушения биологических тканей, и в частности для создания в глубинных структурах головного мозга разрушений заданного размера, привлекла внимание специалистов в области нейрохирургии и нейрофизиологии уже в начале 50-х годов. Отечественные работы были стимулированы в результате контактов профессора Л. Д. Розенберга (1908—1968 гг.) и его учеников с медиками и биологами. Причина такого интереса состоит в следующем. Разрушение патологически измененных глубоко расположенных структур мозга обычно осуществляется с помощью различных режущих инструментов или приспособлений для отсасывания ткани. Кроме того, в разрушаемые участки мозга вводятся химические вещества, вызывающие некроз, инструменты, охлажденные до криогенных температур, а также электроды, предназначенные для термокоагуляции тканей. Использование всех перечисленных методов и приспособлений неизбежно вызывает повреждение здоровых тканей, лежащих на пути к патологическому очагу. Эти повреждения могут приводить к серьезным последствиям.

Были предприняты поиски методов, которые позволяли бы создавать в глубинных структурах организма разрушения заданного размера, оставляя неповрежденными окружающие ткани. Например, путем вращения рентгеновских трубок или других источников ионизирующего излучения оказалось возможным концентрировать энергию в локализованной области, расположенной в районе центра вращения, однако воздействие на ткани ионизирующим излучением сопровождалось опасностью лучевого поражения окружающих тканей. Применение пучков, выделяющих максимальную энергию в конце пробега протонов (пик Брэгга) или других частиц высоких энергий, имело определенные преимущества по сравнению с рентгеновским или гамма-облучением, но все же приводило к разрушению структур на пути к участку воздействия.

Использование с целью разрушения глубоких структур организма фокусированного ультразвука, для которого характерно постепенное нарастание интенсивности по мере приближения

к фокальной области, представлялось в сравнении с этими методами относительно безопасным, поскольку при правильно подобранных ультразвуковых дозах, по-видимому, можно было избежать поражения ткани вне фокальной области. Кроме того ожидалось, что облучение фокусированным ультразвуком не должно сопровождаться выраженными кумулятивными эффектами, свойственными, например, рентгеновским лучам или частям высоких энергий. Эти перспективные возможности ультразвукового метода разрушения глубоких тканей организма, естественно, привлекли внимание исследователей.

Работы по применению фокусированного ультразвука для разрушения глубоких структур мозга были начаты более 20 лет назад в США и затем стали проводиться в Японии, Англии и СССР. В ходе этих исследований было показано, что с помощью фокусированного ультразвука можно создавать в глубоких структурах мозга животных локальные разрушения различного объема — от 0.1 мм³ и более — без повреждения окружающих структур. Передвигая фокальную область излучателя по заданному участку нервной ткани, можно было получать разрушения любой формы и любого требуемого размера. Особенностью применения ультразвукового метода является то, что структурные компоненты нервной ткани имеют различные пороги разрушения: так, в первую очередь разрушаются миелиновые оболочки нервных волокон с увеличением дозы облучения — их осевые цилиндры и тел периферических клеток, затем — глия и в последнюю очередь — сосуды. После облучения глубоких структур мозга фокусированным ультразвуком образуется очаг поражения с четко очерченными границами; через некоторое время на месте пораженного участка развивается глиальный рубец или кистоподобная полость.

Исследователями не было обнаружено каких-либо долговременных кумулятивных эффектов, связанных с действием ультразвука на нервную ткань. Фрай и Данн (Fry, Dunn, 1972) проанализировали данные экспериментов, выполненных на мозге животных со сроками выживания после ультразвукового облучения до 5 лет. Мозг каждого животного подвергался гистологическому исследованию, но ни в одном случае не было найдено каких-либо отклонений от нормы.

В данной главе обсуждаются различные аспекты применения фокусированного ультразвука для разрушения глубоких биологических тканей. Рассмотрены имеющиеся сведения о физическом механизме разрушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука. Поскольку наибольший практический интерес представляют разрушения патологически измененных глубоких структур мозга, основное внимание уделено именно этому аспекту применения фокусированного ультразвука.

3.1. Методические особенности

Методика разрушения глубоких структур мозга животных фокусированным ультразвуком была предложена Фраем и соавторами (Fry et al., 1954) и развита впоследствии другими исследователями (Ballantine et al., 1956; Aström et al., 1961; Lele, 1967; Аннром и др., 1971). В основе методики лежит использование упоминавшегося ранее стереотаксического метода (Fry, Fry, 1960; Aström et al., 1961; Lele, 1967).

Экспериментальные разновидности методики, применявшиеся разными исследователями для разрушения фокусированным ультразвуком глубоких структур мозга, принципиально не отличаются друг от друга (Fry, Fry, 1957; Fry, 1958a, 1958b), однако некоторые из них могут быть упрощены. В отдельных случаях фокусирование ультразвука производилось с помощью акустических линз (Lele, 1967), для которых характерны значительные потери ультразвуковой энергии при высоких частотах и больших интенсивностях ультразвука. Эти потери не только существенно снижают коэффициент полезного действия фокусирующей системы и интенсивность в фокальной области, но и приводят к сильному разогреву линзы и ее порче. Необходимость частой замены линз, естественно, снижает надежность методики.

Остановимся более подробно на методике разрушения фокусированным ультразвуком глубоких структур мозга подопытных животных, применяемой Институтом мозга АМН СССР совместно с Акустическим институтом АП СССР (Аннром и др., 1971). Эксперименты проводились с помощью специальной установки. В качестве ультразвуковых генераторов применялись генератор УЗГМ-250 с частотой 1.72 МГц и максимальной интенсивностью в центре фокальной области до 3200 Вт/см², а также генератор УЗГМ-1500 с частотой 0.936 МГц, с интенсивностью, осредненной по площади фокального пятна, до 12 000 Вт/см².^{*} Режим облучения был как непрерывным, так и импульсным. В последнем случае частота повторения импульсов могла меняться от 0.1 до 100 Гц, а их длительность — от 0.5 мс до 5 с. Кроме того, использовались одиночные импульсы заданной длительности. Импульсный режим позволял в известной мере отделить тепловое действие ультразвука от механического.

Типовые фокусирующие излучатели (см. гл. 1.5) имели угол раскрытия 36°. Диаметр излучающей пластины 85 мм, фокусное расстояние 70 мм. Диаметр и длина фокальной области соответственно 1.75 и 8.7 мм для частоты 1.72 МГц и 3.2 и 17 мм для ча-

^{*} При последующем изложении экспериментальных результатов, полученных с участием авторов, под значением интенсивности в фокальной области, за исключением специально оговоренных случаев, понимается величина интенсивности ультразвука, осредненная по площади фокального пятна. Максимальное значение интенсивности в центре фокальной области приблизительно в четыре раза больше осредненного значения (см. гл. 1.3).

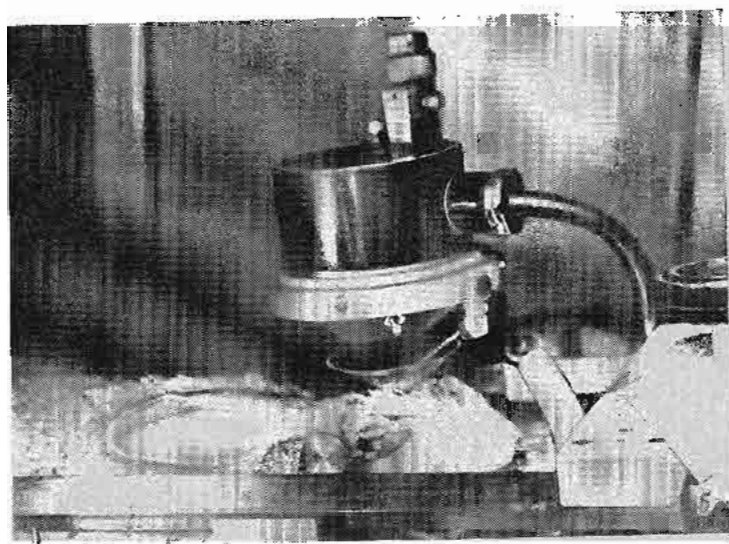
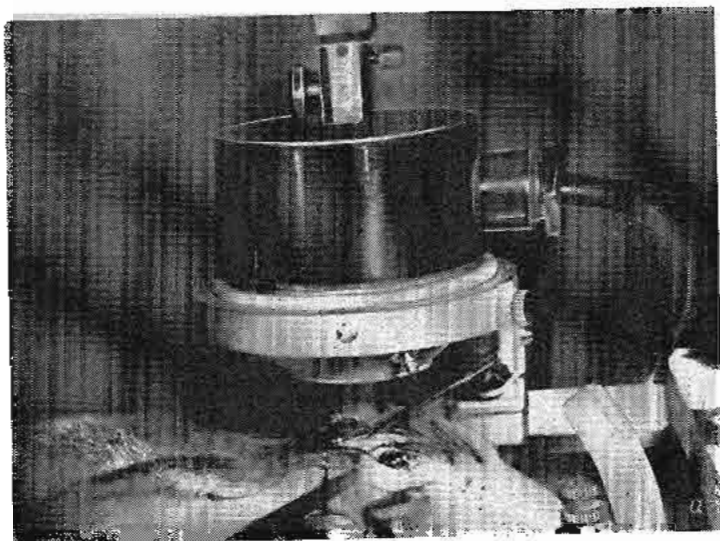


Рис. 3.1 Методические особенности воздействия фокусированным ультразвуком на мозг кролика.

а — совмещение указателя фокуса с заданной точкой на черепе; б — установка воронки — включение ультразвука (указатель фокуса снят).

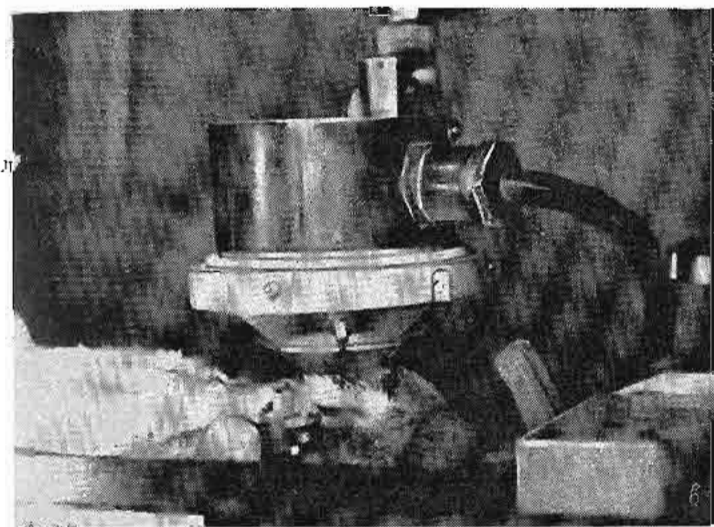


Рис. 3.1 (продолжение).

стоты 0.936 МГц. Контроль напряжения на фокусирующем излучателе осуществлялся с помощью лампового вольтметра и осциллографа. Интенсивность ультразвука в фокальной области устанавливалась с помощью калибровочных графиков, связывающих величину напряжения на излучателе со значением интенсивности (см. гл. 1.4). На конусе излучателя укреплялась тонкая звукопрозрачная полиэтиленовая пленка; пространство между излучающей пластиной и пленкой заливалось дегазированной водой.

Для обеспечения хорошего акустического контакта между излучателем и мозгом на голове подопытного животного устанавливалась небольшая воронка из оргстекла (см. рис. 3.1), в которую заливался дегазированный физиологический раствор с таким расчетом, чтобы между полиэтиленовой пленкой и мозгом имелась слой жидкости высотой в несколько миллиметров. Это приспособление обеспечивало хороший акустический контакт излучателя с мозгом, не утяжеляя существенно нагрузки на стереотаксический прибор. В одной из работ (Fry, Fry, 1957) излучатель погружался непосредственно в прикрепленную к голове животного воронку емкостью несколько литров, заполненную водой. Такой способ акустического контакта приводит к дополнительному повышению нагрузок на несущую часть стереотаксического прибора.

Следует отметить, что в некоторых описанных методиках к мозгу животного непосредственно прижимался резиновый мешок (см. рис. 1.6), заполненный дегазированной водой (Lele, 1967). Однако проведенные в Институте мозга АМН СССР эксперименты

показали, что при таком способе передачи акустической энергии от излучателя к мозгу качество акустического контакта иногда бывает неудовлетворительным вследствие плохой смачиваемости резины водой, что может, как уже указывалось в гл. 1.4, приводить к поверхностному ожогу мозга и отсутствию разрушений в его подкорковых отделах.

В исследованиях Института мозга АМН СССР фокусирующий излучатель (вес 200—500 г) крепился в координатном устройстве допускающем перемещение в трех взаимно перпендикулярных направлениях. На корпусе излучателя устанавливался съемный указатель фокуса, выполненный в виде иглы, кончик которой был совмещен с центром фокальной области.

Основные результаты получены на кроликах, паркетизированных нембуталом. Голову животного крепили в головодержателе по средней линии разрезали кожу и отсекаровали мышцы. Указатель фокуса совмещали с точкой на черепе (рис. 3.1, а) местоположение которой находится на определенном расстоянии от участка, условно принятого за начало координат. Например этой точкой могла быть брегма (точка пересечения сагиттальной и коронарной костных пазов), расположенная на 12 мм выше условного начала координат. Затем регистрировали соответствующие показания трех взаимно перпендикулярных шкал стереотаксического прибора и с помощью атласов мозга (Sawyer et al., 1954; Fiková, Matšala, 1960; Плинов и др., 1973) производили расчет координат участка, подлежащего облучению. По методу Р. М. Мещерского (1961) вводилась поправка к стереотаксическим координатам на индивидуальные колебания веса и размеров подопытных животных. Затем фокусирующий излучатель снимали и производили трепанацию черепа. Размеры трепанационного отверстия рассчитывали таким образом, чтобы они обеспечивали прохождение ультразвукового пучка в глубокие структуры мозга без пересечения с костью. Например, при глубине цели 10—12 мм и количестве облучаемых точек до 8—10 диаметр трепанационного отверстия составлял 24—26 мм. После удаления кости к краю фиксировали воронку (рис. 3.1, б) и заполняли ее теплым (37°С) дегазированным физиологическим раствором. Предварительно на фокусирующий излучатель подавали напряжение, соответствующее требуемому значению интенсивности ультразвука. Далее указатель фокуса снимали, излучатель переводили в координаты, соответствующие заданному участку мозга, и осуществляли ультразвуковое воздействие (рис. 3.1, в).

После облучения животным вводили внутривенно 3%-ный раствор трипановой сини. Введенная прижизненно трипановая синь избирательно окрашивает пораженные ультразвуком ткани (Lele, 1967). Таким образом, участок разрушения может тестироваться. Животных забивали через 24 ч после облучения. Мозг перфузировали физиологическим раствором и формалином, затем извлекали и подвергали макро- или микроконтролю. На заморо-

живающем микротоме изготавливались фронтальные или горизонтальные срезы толщиной 20 мк. Часть материала подвергалась полному сериальному морфологическому контролю по методу Ниссли (заливка в парафин, резка и окраска крезил-виолетом). Приготовленные срезы изучались под микроскопом и бинокулярной лупой (увеличение в 20, 50, 100 и 500 раз). Величина пораженного участка подсчитывалась по количеству срезов, содержащих разрушение.

3.2. Разрушающие ультразвуковые дозы

Для того чтобы создавать в глубоких структурах, и в частности в головном мозге, локальные разрушения заданного размера, нужно прежде всего знать, каким образом форма и размеры разрушений связаны с интенсивностью ультразвука, частотой, продолжительностью воздействия, а также длительностью импульсов и скважностью. Иными словами, требуется знать параметры разрушающих и неразрушающих ультразвуковых доз.

В одной из работ (Aström et al., 1961) исследовалась зависимость возникновения разрушений в мозге кошки от продолжительности облучения при интенсивности 1700 Вт/см² и частоте ультразвука 2.7 МГц. Судя по параметрам излучателя, диаметру и длине фокальной области составляли приблизительно 1.4 и 7 мм. Результаты 188 экспериментов, выполненных на 47 животных, представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Влияние времени облучения на возникновение разрушений в мозге кошки (по: Aström et al., 1961)

Время облучения, с	Число облучений		Общее число облучений
	с разрушениями	без разрушений	
0.25	30	17	47
0.30	35	12	47
0.35	47	0	47
0.40	47	0	47

Примечание. Частота ультразвука 2.7 МГц, интенсивность в фокальной области 1700 Вт/см².

Из таблицы видно, что при указанной интенсивности и частоте ультразвука разрушения постоянно воспроизводятся при длительностях облучения 0.35 с и более. Пороговая длительность разрушающего воздействия составляла 0.25—0.35 с. Средний размер пороговых, т. е. минимальных распознаваемых разрушений: длина 0.5 мм, диаметр до 0.1 мм; средний размер больших разрушений: длина 2—3 мм, диаметр 0.5—0.75 мм. Проведено подроб-

ное гистологическое исследование пораженных участков мозга. При разных ультразвуковых дозах размеры разрушений в сером веществе головного мозга были значительно меньше, чем в белом, что свидетельствует о неодинаковой чувствительности различных структур головного мозга к воздействию ультразвуком. Это явление отмечалось и раньше (Fry et al., 1957). Дозы, необходимые для создания необратимых изменений в сером веществе, приблизительно вдвое больше, чем в белом.

Хорошее согласие с этими результатами получено в работе Такеучи и других (Takeuchi et al., 1965), в которой проводилось облучение фокусированным ультразвуком мозга кошки при частоте ультразвука 3 МГц и интенсивности в фокальной области 700—1765 Вт/см². Применялись однопольные импульсы длительностью 0.5—6 с. Результаты исследования пороговых ультразвуковых доз, требующихся для разрушения серого и белого вещества головного мозга, приведены в табл. 3.2. Видно, что белое вещество головного мозга разрушается значительно легче, чем серое. Так, при интенсивности 1400 Вт/см² время, требуемое для разру-

Таблица 3.2

Пороговые дозы ультразвука, требующиеся для разрушения серого и белого вещества головного мозга кошки (по: Takeuchi et al., 1965)

Интенсивность в фокусе, Вт/см ²	Время облучения в каждой точке, с	Размеры разрушения, мм		Интенсивность в фокусе, Вт/см ²	Время облучения в каждой точке, с	Размеры разрушения, мм	
		серое вещество	белое вещество			серое вещество	белое вещество
700	3	—	—	1400	1	—	0.5×3
	3	—	—		2	—	1×4
	3	—	0.8×2		2	—	0.8×4
	6	—	—		3	—	1×5
	6	—	—		3	—	0.5×3.5
	6	—	—		3	—	1×4
950	3	—	—	1765	3	1×4	—
	3	—	—		3	1×4	—
	3	—	—		3	1×4	—
	3	—	—		3	2×5	—
	5	—	—		3	3×4	3×1
	5	—	—		3	—	2×6
1400	5	—	—		3	—	2×6
	0.5	—	—		4.5	—	1×5
	1	—	—		3	1×5	?
	1	—	—		3	2×6	1×6.5
	1	—	—		3	1×6	?
	1	—	0.5×2.5				

Примечание. Тире — отсутствие разрушения, знак вопроса — данные отсутствуют.

шения белого вещества, составляет 1 с, а для разрушения серого вещества — 3 с. При длительности облучения, равной 3 с, начальные разрушения в белом веществе появляются при интенсивности 700 Вт/см², а в сером веществе — при 1400 Вт/см².

Физический механизм, обуславливающий неодинаковую чувствительность различных структур головного мозга к воздействию ультразвуком, по-видимому, связан с различием тепло-физических свойств этих тканей. По данным Фрая (Fry, 1965a), величина коэффициента поглощения ультразвука в белом веществе мозга в 1.5 раза больше, чем в сером. Как показано в гл. 2.1, приращение температуры в фокальной области излучателя пропорционально величине коэффициента поглощения ультразвука.

Басаури и Лили (Basauri, Lele, 1962) провели подробное исследование влияния различных параметров ультразвука на размеры и форму разрушений в мозге кошки. На рис. 3.2 показана зависимость между длительностью однократного облучения (с) и длиной очага разрушения (мм) при облучении мозга кошки фокусированным ультразвуком с частотой 2.7 МГц. Интенсивность изменялась от 250 до 1050 Вт/см² (цифры у кривых). Каждая экспериментальная точка представляет собой среднее значение десяти измерений. Судя по указанным в работе параметрам излучателя, размеры фокальной области составляли приблизительно $d=1.4$ мм, $l=7$ мм. Из рис. 3.2 видно, что в ряде случаев длина разрушения существенно превышала длину фокальной области. Это могло быть, например, в том случае, когда ультразвуковая доза настолько велика, что разрушения происходят в сходящемся и расходящемся ультразвуковом пучке за пределами фокальной области. При достаточно больших интенсивностях ультразвука возникали кровотечения, увеличивающие очаг поражения и распространяющиеся в соседние области. Экспериментальные точки, соответствующие таким кровотечениям, отмечены на рис. 3.2 кружками; прямая линия отделяет опасные в отношении кровотечений режимы от безопасных. В нижней части рис. 3.2, относящейся к небольшим интенсивностям и продолжительностям облучения, рядом с экспериментальными точками проставлены значения вероятности возникновения разрушения. Точки, у которых нет подобных обозначений, соответствуют 100%-ной вероятности разрушения.

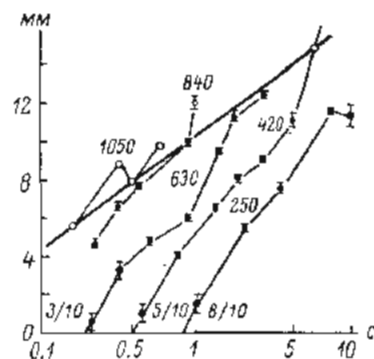


Рис. 3.2. Зависимость размеров разрушения мозга от длительности однократного облучения и интенсивности ультразвука (по: Basauri, Lele, 1962).

По оси абсцисс — время воздействия ультразвуком, с; по оси ординат — длина очага разрушения, мм. Остальные объяснения в тексте.

Из рис. 3.2 видно, что для каждого уровня интенсивности длина разрушения возрастает линейно с логарифмом времени облучения. Найдено также, что логарифм объема разрушения связан приблизительно линейной зависимостью с логарифмом времени облучения для каждого значения интенсивности и с логарифмом интенсивности для каждого значения времени. Сферичность разрушения (отношение диаметра к длине) не зависит как от объема области разрушения, так и от интенсивности ультразвука. Воспроизводимость размеров разрушения оказалась наилучшей при времени облучения 1—3 с; при большем или меньшем времени она ухудшается.

Кроме того, Басаури и Лиле исследовали разрушение тканей головного мозга при импульсном режиме излучения. Такой режим дает возможность точнее контролировать дозу и, следовательно, размеры разрушения, а также позволяет избежать перегрева тканей по пути прохождения ультразвука. Было обнаружено, что максимальные разрушения и наилучшая сферичность очага наблюдаются при интервале между импульсами, равном 1 с; этот интервал использовался при последующих экспериментах.

Табл. 3.3 характеризует влияние длительности импульса на длину и диаметр очага разрушений при изменении числа импульсов. Видно, что появление разрушения является функцией энергии ультразвука и имеет четко определенный порог.

Таблица 3.3

Влияние числа импульсов и их длительности на размеры разрушения (по: Basauri, Lele, 1962)

Число импульсов	Длительность импульса, мс						
	0,075	0,096	0,15	0,2	0,24	0,34	0,4
2	—	—	—	—	—	1.2 0.4	1.4 0.4
4	—	—	—	—	4.0 1.1	8.0 0.8	5.0 1.3
8	—	—	—	4.8 0.8	6.2 1.8	9.6 1.3	8.8 2.3
16	—	—	—	5.3 1.5	12.0 2.9	12.0 2.4	12.1 3.8
32	—	4.8 0.5	4.8 2.3	10.0 2.3	15.0 3.9	12.8 4.8	14.5 5.9
64	—	10.0 2.0	8.1 2.5	10.8 3.0	13.6 3.8	13.6 5.4	16.3 6.7

Примечание. Интенсивность ультразвука в фокальной области 120 Вт/см². Минус — отсутствие разрушения. Верхний цифра — длина разрушения, мм, нижний — диаметр, мм.

На рис. 3.3 показана взаимосвязь между числом импульсов n и длиной l , диаметром d очага разрушения, а также логарифмом объема V очага разрушений. Интенсивность ультразвука составляла 420 Вт/см², частота 2.7 МГц, длительность импульса 0.4 с, интервал между импульсами 1 с. Кривая 1 соответствует зависимости $l=f(n)$; кривая 2 — $\log V=f(n)$; кривая 3 — $d=f(n)$. Видно, что длина и диаметр очага разрушения являются линейной функцией логарифма числа импульсов, а логарифм объема очага разрушения и логарифм числа импульсов связаны приблизительно линейной зависимостью. Эти результаты качественно согласуются с данными, полученными при непрерывном режиме облучения, однако замечено, что максимальный размер разрушения, которое удается получить без кровоизлияния при импульсном режиме, больше, чем при непрерывном.

Обстоятельное исследование пороговых ультразвуковых доз, требующихся для разрушения структур головного мозга, провели Варвик и Понд (Warwick, Pond, 1968) на мозге белых крыс. На каждого животного облучалось по 8 точек, расположенных на глубине 3 мм от поверхности мозга. Диаметр полученных очагов разрушений менялся в пределах 0.3—2 мм (табл. 3.4).

В ряде работ сделан анализ данных о пороговых ультразвуковых дозах, требующихся для разрушения глубоких структур мозга животных (Fry et al., 1970b; Dunn, Fry, 1971a, 1971b). Величины доз, необходимых для создания гистологически наблюдаемых поражений в белом веществе мозга, представлены на рис. 3.4. Обращает внимание, что в правой нижней части графика имеется хорошее согласие значений пороговых ультразвуковых доз, полученных при различных частотах ультразвука. В то же время в левой верхней части графика наблюдается разделение кривой на две ветви; верхняя соответствует большей частоте ультразвука (3 МГц), а нижняя — меньшей (1 МГц). Объяснение этих результатов дано в гл. 3.4.

На размеры ультразвукового разрушения оказывает влияние температура биологической структуры до ее облучения ультразвуком (табл. 3.5). Зависимость величины разрушения ткани от ее температуры необходимо учитывать при использовании фокусированного ультразвука в медицине.

В табл. 3.6 приведены данные, характеризующие зависимость размеров разрушения от промежутка времени между воздействием

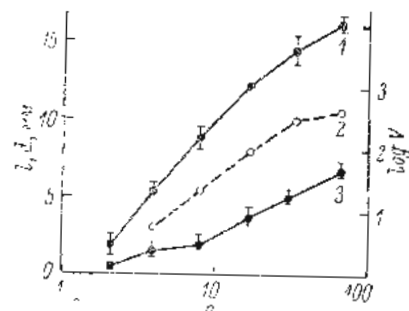


Рис. 3.3. Зависимость размеров разрушения (l , d , V) от числа импульсов фокусированного ультразвука (n) (по: Basauri, Lele, 1962).

Объяснения в тексте.

Таблица 3.4

Влияние интенсивности ультразвука и длительности воздействия на размеры и воспроизводимость разрушений в мозге (по: Warwick, Pond, 1968)

Интенсивность ультразвука, Вт/см ²	Длительность воздействия, с	Число разрушенных участков	Средний диаметр очага разруше- ния, мм	Разброс значе- ний диаметра, мм
200	15	4	1.4	0.28
200	25	5	1.54	0.18
200	35	2	2.3	—
500	2	4	0.33	0.67
500	3	24	0.1	0.17
500	5	5	1.7	0.15
500	0.6	9	0.49	0.8
1000	0.8	8	0.83	0.47
1000	1	5	1.03	0.16
1000	2	4	1.72	0.23
1000	0.2	6	0.36	0.81
1500	0.3	15	0.43	0.52
1500	0.4	49	0.7	0.22
1500	0.6	22	0.81	0.2
1500	0.9	14	1.2	0.19
1500	1.3	5	1.48	0.08
2500	0.1	3	0.45	0.31
2500	0.15	5	0.68	0.15
2500	0.2	4	0.89	0.09

Примечание. Частота ультразвука 3.025 МГц.

Таблица 3.5

Зависимость средних размеров разрушения от температуры мозга до облучения (по: Basauri, Lelo, 1962; Lelo, 1967)

Температура мозга, °C	Число очагов разрушений	Размеры очага разрушения			
		объем, мм ³	длина l, мм	диаметр d, мм	сферичность, d/l
37	5	4.94	6.74	1.18	0.175
31	5	1.25	4.36	0.74	0.17
24	5	0.14	1.23	0.41	0.333
22	10	—	—	—	—

Примечание. Частота ультразвука 2.7 МГц, интенсивность в фокальной области 420 Вт/см², длительность облучения 1.5 с. Гире — отсутствие разрушения.

ультразвука и фиксации животного с целью гистологических исследований. Разрушения в тканях проявляются, как правило не сразу после воздействия ультразвуком, а спустя 2—3 мин увеличиваясь почти до максимального размера в течение 15 мин (Warwick, Pond, 1968). К выводу о существовании промежуток

времени в 10—15 мин, по прошествии которого ультразвуковые поражения ткани обнаруживаются гистологическими методами, присоединяется и ряд других исследователей (Barnard et al., 1955; W. Fry, F. Fry, 1957; Dunn, 1958; Fry et al., 1970b; Dunn, Fry, 1971a, 1971b). Исключения составляют лишь грубые, «кван-

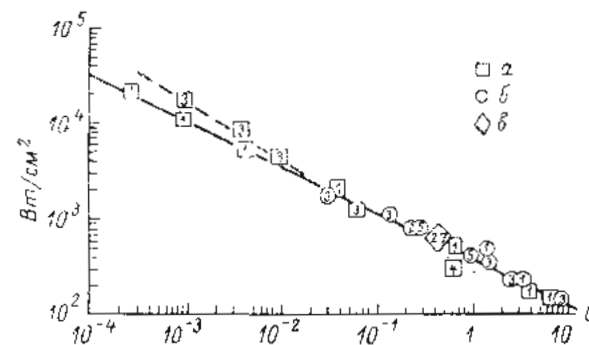


Рис. 3.4. Пороговые разрушающие ультразвуковые дозы (по: Fry et al., 1970b).

— данные на кошках (Fry et al., 1970b); 6 — на белых крысах (Warwick, Pond, 1968); 8 — на мышках (Basauri, Lelo, 1962). Цифры внутри значков — частота ультразвука, МГц. По оси абсцисс — время действия ультразвука, с, по оси ординат — интенсивность ультразвука в фокальной области, Вт/см².

такого рода тина», разрушения, сопровождающиеся разрывом тканей и кровотечениями и проявляющиеся немедленно после ультразвукового воздействия. Из табл. 3.6 видно, что размеры разрушения остаются стабильными больше 9 дней по прошествии ультразвукового воздействия, а затем уменьшаются. Согласно полученным данным оптимальное время для гистологического исследования после экспозиции ультразвука составляет одни сутки (Warwick, Pond, 1968).

Таблица 3.6

Зависимость средних размеров разрушений от срока жизни животного после облучения (по: Warwick, Pond, 1968)

Время жизни животного	Число очагов разрушений	Размеры очага разрушения	
		диаметр, мм	длина, мм
15 мин	10	0.65	2.53
30 мин	12	0.64	3.05
1 ч	22	0.74	3.80
9 дней	5	0.70	3.03
18 дней	6	0.43	3.20
44 дня	13	0.28	3.24

Примечание. Частота ультразвука 3.025 МГц, интенсивность в фокальной области 300 Вт/см², длительность воздействия 0.4 с.

Наряду с описанным методом гистологического исследования поражения и его размеров известен и другой способ, позволяющий косвенно оценивать разрушающее воздействие фокусирующего ультразвука. По этому способу облучению фокусирующим ультразвуком подвергается поясничное утолщение спинного мозга животного. В результате воздействия на этот участок фокусирующим ультразвуком достаточно высокой интенсивности

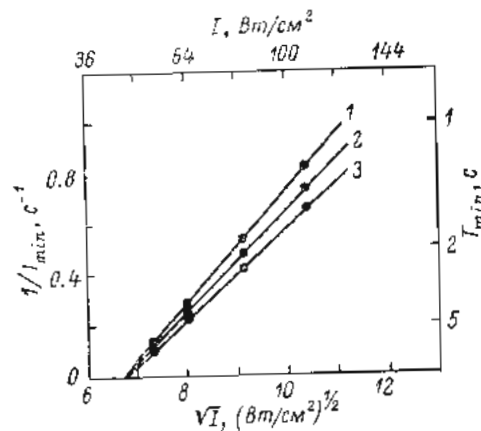


Рис. 3.5. Зависимость минимального времени облучения от интенсивности ультразвука, необходимой для получения паралича задних конечностей мыши (по: Fry, Dunn, 1965).

1 — вероятность появления параличей в 10% случаев; 2 — в 50%; 3 — 90%. Каждая точка — среднее значение результатов около 20 опытов. По оси абсцисс вверху — интенсивность ультразвука в фокальной области, I , Вт/см²; внизу — $\sqrt{I}$ (Вт/см²)^{1/2}; по оси ординат справа — минимальное время облучения, $T_{\min}$, с, слева — $1/T_{\min}$, с⁻¹.

Видно, что в диапазоне ультразвуковых доз от 50 Вт/см² (при длительности 10 с) до 120 Вт/см² (при длительности 1 с) между величинами $1/T_{\min}$ и $\sqrt{I}$ существует приблизительно линейная зависимость.

Установлен эффект суммирования воздействий ультразвуком, каждое из которых само по себе неспособно вызвать необратимое изменение. Спинной мозг лягушки облучался в течение 5.4 с при такой интенсивности ультразвука, которая за 7.8 с вызывала паралич задних конечностей. Спустя некоторое время производилось второе облучение при той же интенсивности и определялась минимальная длительность второй экспозиции, вызывающая паралич. Оказалось, что разница (T') между временем, достаточным для возникновения паралича при непрерывном облучении (7.8 с) и длительностью второй экспозиции при двукратном облучении зависит от интервала времени t между двумя этими экспозициями

Эта зависимость представлена на рис. 3.6. Ткань, по-видимому, обладает свойством накапливать ультразвуковые эффекты, которые в отдельности не вызывают необратимых изменений, но в сумме приводят к параличу конечностей. При этом явления нагрева, по-видимому, не играют роли, поскольку временной интервал между импульсами был иногда больше 10 мин (см. рис. 3.6).

В более поздней работе (Taylor, Pond, 1972) аналогичные эффекты получены и при импульсном режиме облучения со скважностью в пределах 10—40; при этом в диапазоне частот ультразвука 0.5—5 МГц разрушающее действие увеличивалось с понижением частоты.

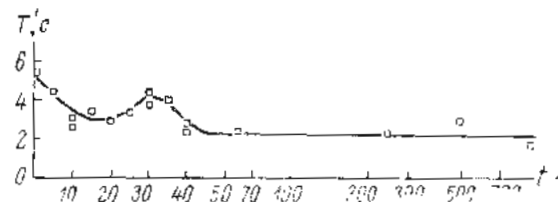


Рис. 3.6. Зависимость разницы (T') между временами, необходимым для возникновения паралича задних конечностей при непрерывном облучении спинного мозга лягушки (по оси ординат), и временем второй экспозиции ультразвука (по оси абсцисс) при двукратном облучении от интервала времени между двумя облучениями (t).

В исследованиях разрушающего действия фокусирующего ультразвука, проводившихся Институтом мозга АМН СССР и Акустическим институтом АН СССР (Выходцева и др., 1976), фокусированным ультразвуком частотой 936 кГц и 1.72 МГц облучали вентро-латеральную группу ядер таламуса (серое вещество) и белое вещество, лежащее под корой больших полушарий мозга кролика. Глубина расположения облучаемых структур от поверхности мозга составляла соответственно 10—12 и 3 мм. У каждого кролика облучали 2—4 участка мозга, симметрично расположенных в обоих полушариях.

Величина интенсивности ультразвука в фокальной области определялась с учетом поглощения ультразвука в тканях мозга; при расчетах использовалась формула $I_x = I_0 e^{-2\alpha x}$, где I_0 — величина интенсивности ультразвука в фокальной области без учета поглощения в среде, определяемая из калибровочных графиков; I_x — интенсивность ультразвука в ткани мозга на глубине x от его поверхности; α — коэффициент поглощения ультразвука, линейно зависящий от частоты и составляющий 0.1 см⁻¹ на частоте 4 МГц (см. гл. 1.2). Отношение I_x/I_0 для частоты 936 кГц равно 0.8 и 0.93 соответственно для $x=12$ и 3 мм и 0.7 и 0.88 для частоты 1.72 МГц и тех же значений x .

Методика определения разрушающих доз состояла в следующем: для каждой длительности облучения — 10, 50, 100, 500 мс и 1, 2, 5 и 10 с использовались от 3 до 8 различных значений интенсивности в пределах $100-10\,000 \text{ Вт/см}^2$ для $f=936 \text{ кГц}$ и от 100 до 2400 Вт/см^2 для $f=1.72 \text{ МГц}$. Воздействия при каждой дозе повторялись не менее трех раз. При этом для каждой длительности облучения подбиралось минимальное значение интенсивности ультразвука, при котором в 100% случаев возникал локальный очаг поражения с резкими границами, интенсивно окрашенный

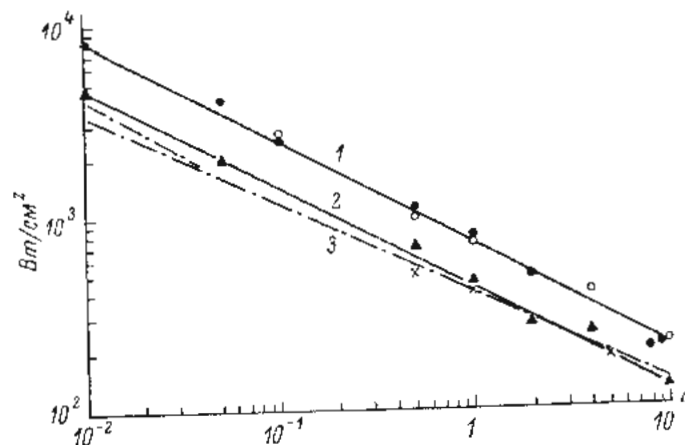


Рис. 3.7. Пороговые разрушающие дозы ультразвука для серого и белого вещества головного мозга кролика (по: Fry et al., 1970b).

1 — для серого вещества; 2, 3 — для белого вещества. Точки и кресточки — частота ультразвука 0.936 МГц; кресточки и крестики — 1.72 МГц. Каждый значок — среднее значение из 3–15 опытов. По оси абсцисс — длительность воздействия ультразвуком, с; по оси ординат — интенсивность ультразвука в фокальной области, Вт/см^2 .

и наблюдаемый макроскопически. Такая доза была принята за пороговую.

Принятое определение пороговой разрушающей дозы отличается от часто используемого в литературе определения, согласно которому пороговыми считаются дозы, вызывающие минимальные по размерам и распознаваемые лишь с помощью светового микроскопии поражения нервной ткани. Дозы, вызывающие такие поражения, не отличаются хорошей (т. е. приближающейся к 100%) воспроизводимостью эффекта. Принятое определение пороговой разрушающей дозы, на наш взгляд, больше отвечает решению практических задач, поскольку этим дозам соответствуют воспроизводимые разрушения с размерами, пригодными для поставленных целей.

Результаты исследований пороговых ультразвуковых доз представлены на рис. 3.7. Для сравнения на рисунке приведены кривая 3 (Fry et al., 1970b), которая характеризует полученные

рядом авторов пороговые ультразвуковые дозы, требующиеся для разрушения белого вещества головного мозга различных животных фокусированным ультразвуком в диапазоне частот 1–6 МГц. Эта кривая с более подробным обозначением частоты ультразвука представлена также на рис. 3.4. Из сравнения кривых 2 и 3 видно, что значения пороговых ультразвуковых доз для разрушения белого вещества головного мозга согласуются с данными других исследователей. Видно, что пороговые разрушения в тканях мозга могут быть получены при различных сочетаниях интенсивности ультразвука и длительности облучения. Дозы, необходимые для создания пороговых поражений в белом веществе, лежащем под корой больших полушарий (кривая 2), ниже доз, нужных для поражений в ядрах таламуса (кривая 1). При равных длительностях облучения пороговые разрушения в сером веществе возникали при интенсивностях приблизительно в два раза больших, чем в белом, что согласуется с данными ряда авторов (Fry et al., 1957; Takeuchi et al., 1965).

Из рис. 3.7 видно, что при интенсивности приблизительно до 2000 Вт/см^2 значения пороговых доз, полученных на частотах 0.936 и 1.72 МГц, находятся в хорошем согласии друг с другом; обоснование этого экспериментального результата приводится в разделе 3.4. Минимальные размеры поражений, распознаваемых при макроконтроле, составляли 0.2 мм в диаметре. Поражение с воспроизводимостью в 100% случаев наблюдалось при размерах приблизительно $1.5 \times 4.3 \text{ мм}$ для частоты 936 кГц и $0.8 \times 2 \text{ мм}$ для частоты 1.72 МГц. Диаметр таких поражений составлял приблизительно $1/2$, а длина — $1/4$ от соответствующих размеров фокальной области. Объем и сферичность разрушений составляли соответственно 5 мм^3 и 0.33 для частоты 936 кГц и 0.67 мм^3 и 0.4 для частоты 1.72 МГц. При уменьшении размеров поражений ухудшалась воспроизводимость их появления.

При изменении интенсивности и длительности облучения изменяются размеры и характер очага поражения. Для каждого значения интенсивности при увеличении длительности облучения длина и диаметр очага поражения возрастают и являются приблизительно линейными функциями логарифма длительности облучения, что согласуется с данными литературы (Basauri, Lefe, 1962).

Исследовалась также зависимость характера очага разрушения от скважности и числа импульсов длительностью 0.1 с при частоте ультразвука 1.72 МГц и интенсивности 2400 Вт/см^2 . Облучение тканей мозга одиночным импульсом указанной длительности приводило к образованию очагов разрушения с низкой вероятностью их возникновения (приблизительно три разрушения из десяти облучений).

При увеличении числа импульсов и до 20 и сравнительно продолжительных интервалах между ними (от 2 до 10 с) вероятность возникновения разрушения не менялась. При том же числе

импульсов, по уменьшению интервала до 1 с, т. е. при скважности 10, вероятность возникновения разрушений возрастала приблизительно до 75%. В этом случае разрушение представляло собой очаг локального кровоизлияния неправильной формы; средний размер очага был 1×2 мм.

При скважности 2 (т. е. при длительности импульсов, равной интервалу между ними) и $n=20$ вероятность появления разрушений достигала 100%. Очаг со средними размерами 1×3 мм имел четкие границы, был интенсивно окрашен, наблюдались разрывы тканей на его периферии. Аналогичное разрушение было обнаружено при облучении одиночным импульсом длительностью 500 мс.

Таким образом, при достаточно малых промежутках между импульсами наблюдалось суммирование их разрушающего действия. При больших промежутках такого эффекта не возникало.

3.3. Точность локализации и воспроизводимость результатов

В работе Басаури и Липи (Basauri, Lelo, 1962) на основании экспериментов на 654 животных было установлено, что с помощью фокусированного ультразвука можно вызывать разрушения в предварительно намеченных участках мозга кошки без каких-либо изменений в соседних тканях. При одинаковых условиях облучения размеры очагов, как правило, не отличались друг от друга больше чем на 10%.

Воспроизводимость размеров разрушений при различных ультразвуковых дозах рассмотрена также Варвиком и Пондом (Warrick, Pond, 1968); экспериментальные результаты авторов приведены в табл. 3.4.

Аналогичные исследования проводились и в Институте мозга АМН СССР (Выходцева и др., 1976). Для проверки стереотаксической точности метода у девяти кроликов после трепанации черепа облучалось по 6—8 точек, расположенных симметрично относительно средней линии мозга на расстоянии 2, 4 и 6 мм от нее и по 3 мм друг от друга в сагиттальном направлении. Все точки находились на глубине 10 мм от поверхности больших полушарий.

Животных забивали через час после облучения, мозг перфузировали и фиксировали. Локализация поражений определялась по характерной синей окраске на горизонтальных срезах мозга, подобных представленному на рис. 3.8. На каждом десятом срезе (толщина среза 20 мкм) измеряли диаметр очага, расстояние от центра поражения до средней линии и до пузевой плоскости, проходящей через брегму. Из 63 обследованных поражений 41 поражение (65.3%) располагалось в участках мозга, точно соответствующих заданным координатам. в 6 случаях (9.5%) — с отклонением, равным 0.5 мм. в 9 (14.2%) — 1 мм; в 3 (5%) — 1.5 мм, в 4 (6.3%) — 2 мм и более. В связи с тем что при проведении стереотаксических операций допустимое отклонение составляет ± 1 мм от заданной точки, количество опытов с допустимой точ-

ностью попадания составляло 90%. Таким образом, стереотаксическая точность ультразвукового метода вполне соответствует точности при проведении стереотаксических операций.

Для изучения воспроизводимости размеров поражения у 22 кроликов облучали различные участки мозга: хвостатое ядро, внутреннюю капсулу, вентро-латеральные ядра зрительного бугра, ретикулярную формацию среднего мозга. Воспроизводимость размеров поражений была исследована для различных режимов ультразвукового воздействия. Так, для частоты ультразвука 936 кГц использовали интенсивности 200, 600, 800, 2400 и 4800 Вт/см² при различной длительности импульса (от 0.1 до 10 с). При частоте 1.72 МГц и интенсивности 2400 Вт/см² воздействовали 1, 2 и 10 импульсами различной длительности (0.1—0.5 с) и частоты повторения (0.1—1 Гц). Одна и та же доза была повторена на каждом животном по крайней мере дважды (по одному разу в каждом полушарии). В некоторых экспериментах при одной и той же дозе облучали десять различных участков головного мозга одного и того же кролика. Сравнивали очаги поражений, локализовавшихся в идентичных структурах мозга.

Было установлено, что размеры поражений, полученных у одного и того же животного, отличались друг от друга незначительно. При дозах ультразвука, близких к пороговым, длина очага невроста менялась в пределах до 10%, а диаметр — до 20% от их средней величины. При увеличении размеров поражения (для частоты 936 кГц — 8 мм и для частоты 1.72 МГц — 3 мм) воспроизводимость улучшалась: длина очага менялась в пределах до 5%, а диаметр — до 10%.

У различных животных наблюдались более значительные колебания размеров очага поражения: приблизительно 18% от среднего значения длины и 30% от значения диаметра. У 10% животных (2 из 22 обследованных) размеры поражений, расположенных в одних и тех же структурах мозга, отличались друг от друга почти в два раза. Наблюдаемая в этих опытах вариабельность может быть связана с индивидуальными особенностями животных (приращением твердой мозговой оболочки к черепу, разницей в толщине черепа, разным кровенаполнением сосудов мозга, возрастными особенностями в строении мозговой ткани и т. д.).

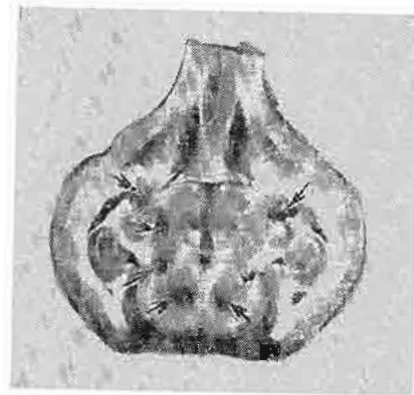


Рис. 3.8. Локальные разрушения в глубоких структурах мозга кролика (стрелки).

3.4. Механизм разрушения биологических тканей

Считается общепризнанным, что физический механизм разрушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука высокой интенсивности обусловлен главным образом двумя факторами: теплом, которое выделяется в ткани при поглощении ею ультразвуковой энергии, и механическими эффектами, проявление которых наиболее заметно при возникновении кавитации. Однако в оценке значимости каждого из этих факторов нет единой точки зрения. По мнению ряда авторов (Lele, 1971; Lele, Pierce, 1972), ведущая роль в образовании разрушений в тканях принадлежит тепловому фактору; по данным других исследователей, работы которых будут рассмотрены ниже, существенное значение имеют также механические и кавитационные эффекты.

Естественно, что без четких представлений о физическом механизме разрушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука невозможно предсказать особенности разрушений, которые можно ожидать при каждом конкретном режиме облучения. Некоторую ясность в вопрос о физическом механизме разрушения внесли работы Фрая и соавторов (Fry et al., 1970b; Dunn, Fry, 1971a, 1971b). Анализируя полученные рядом исследователей значения пороговых разрушающих ультразвуковых доз, представленные на рис. 3.7, авторы выделяют три области интенсивностей и длительностей воздействия, которым соответствуют различные основные действующие факторы.

1. При интенсивностях менее 150 Вт/см^2 и длительности воздействия порядка нескольких секунд основную роль играют тепловые процессы; соответствующие изменения в тканях названы «термическими».

2. При интенсивностях $150-1500 \text{ Вт/см}^2$ и длительности воздействия от 50 мс до нескольких секунд авторами не определены основные действующие факторы; соответствующие изменения в тканях названы «фокальными».

3. При интенсивностях более 1500 Вт/см^2 и длительности воздействия менее 20 мс основным разрушающим фактором является кавитация; соответствующие изменения в тканях названы «кавитационными».

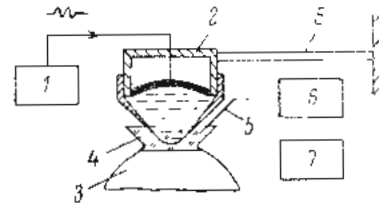
Эти соображения о физическом механизме разрушения биологических тканей были сформулированы на основании данных гистологического исследования после ультразвукового облучения с использованием различных режимов. Однако каких-либо объективных данных, полученных в эксперименте или в расчетах характеризующих наличие или отсутствие кавитации в тканях а также степень их нагрева при тех или иных режимах облучения у авторов работ (Fry et al., 1970b; Dunn, Fry, 1971a, 1971b) не имелось.

Для того чтобы обоснованно судить о том, какой из указанных факторов является ответственным за разрушение тканей при то-

или ином режиме их облучения фокусированным ультразвуком, необходимо, с одной стороны, знать величину повышения температуры тканей за счет поглощения ультразвука и, с другой — объективно контролировать наличие или отсутствие кавитации в тканях. Для решения последней задачи в Акустическом институте АН СССР была разработана аппаратура (Гаврилов, 1973, 1974), принцип действия которой основан на регистрации субгармонических составляющих акустического шума, возникающих при наличии в среде ультразвуковой кавитации (Neppiras, Rattot, 1965; Santis et al., 1967; Neppiras, 1969). Экспериментальная уста-

Рис. 3.9. Блок-схема установки для определения кавитационных порогов в глубоких структурах мозга животных.

1 — ультразвуковой генератор; 2 — фокусирующий излучатель; 3 — объект воздействия (голова подопытного животного); 4 — волновод; 5 — пьезоприемник; 6 — селективный усилитель; 7 — осциллограф.



новка состояла из миниатюрного пьезоприемника с чувствительным элементом в виде полого цилиндра из керамики цирконата-титаната свинца с внешним и внутренним диаметрами соответственно 1.2 и 0.8 мм и длиной 1.2 мм, высокочувствительного селективного усилителя, настроенного на частоту, равную $1/2$ рабочей частоты ультразвука, и электронно-лучевого осциллографа, служащего в качестве индикатора.

Блок-схема экспериментальной установки представлена на рис. 3.9 (см. также гл. 4.7 и рис. 4.2). С помощью данной аппаратуры были проведены исследования кавитационных порогов в глубоких структурах мозга кроликов. Пьезоприемник опускался в воронку, установленную на голове подопытного животного над трепанационным отверстием. Таким образом, использование аппаратуры для контроля наличия ультразвуковой кавитации в тканях мозга не вносило каких-либо изменений в методику проведения ультразвуковой нейрохирургической операции.

Измерения субгармонических составляющих акустического шума с целью контроля возникновения кавитации в глубоких структурах мозга не имеют принципиальных отличий от аналогичных измерений в воде, поскольку величины акустических сопротивлений воды и мозга практически не отличаются, а коэффициент поглощения ультразвука в мозге сравнительно невелик, например около 1 дБ/см на частоте 1 МГц (см. гл. 1.2). При таких акустических параметрах исследуемой среды отражением сигнала субгармонической составляющей от границы раздела мозг—вода и поглощением ультразвука в мозге можно пренебречь.

Чтобы гарантировать соответствие экспериментальных значений кавитационной прочности тканей мозга, а не жидкости, залитой в воронку, принимались следующие меры предосторожности. Глубина погружения фокальной области от поверхности мозга во всех случаях составляла 11 мм. Следовательно, величина интенсивности ультразвука в районе фокального пятна более чем на порядок превосходит значения интенсивностей в жидкости. Для повышения кавитационной прочности жидкости вода или физиологический раствор, заливаемые в воронку, тщательно дегазировались вакуумированием. Ниже показано, что кавитационная прочность тканей мозга сравнима по величине с прочностью воды, даже нормально насыщенной воздухом. Таким образом, возможность возникновения кавитации в жидкости над поверхностью мозга практически исключалась.

Облучения глубоких структур мозга животных проводились с помощью ультразвуковых генераторов УЗГМ-250 и УЗГМ-1500, снабженных фокусирующими излучателями с резонансными частотами соответственно 1.72 и 0.936 МГц.

В качестве величины кавитационного порога оказалось удобным использовать минимальное значение интенсивности фокусированного ультразвука, при котором отмечалось возникновение кавитации в каждом из пяти облучений, следующих друг за другом не менее чем через 10–15 с. Эти значения кавитационных порогов на 30–40% превосходили величины интенсивностей, при которых для той же самой длительности облучения удавалось зафиксировать одиночные, не повторяющиеся регулярно кавитационные коллапсы в тканях мозга.

Кавитационные пороги определялись в шести точках мозга, расположенных симметрично относительно средней линии мозга на расстоянии 3 мм от нее и по 3 мм друг от друга в сагитальном направлении. В каждой из указанных точек пороги определялись однократно, чтобы не искажать результаты измерений из-за возможного изменения кавитационной прочности ткани при многократном воздействии на нее фокусированным ультразвуком. Величины кавитационных порогов при каждом режиме облучения определялись не менее чем на пяти животных. Результаты измерений кавитационных порогов в тканях мозга кроликов представлены для частоты ультразвука 1.72 МГц на рис. 3.10, а, линией 1. Область ниже линии соответствует отсутствию кавитации в тканях (или нерегулярно возникающим кавитационным явлениям), а выше — сильно развитой кавитации.

Для оценки степени нагрева тканей за счет поглощения ультразвуковой энергии при том или ином режиме облучения на рис. 3.10, а приведено семейство кривых (они могут быть названы «линиями равных температур»), построенных для частоты 1.72 МГц и обозначающих величину приращения температуры ткани ΔT по сравнению с первоначальной температурой мозга. Величины ΔT определялись по формулам, приведенным в гл. 2.1,

и соответствуют интенсивностям ультразвука, осредненным по площади фокальной области. Величина коэффициента поглощения ультразвука по интенсивности принята при расчетах равной 0.2 см^{-1} на частоте 1 МГц (Гру, 1968).

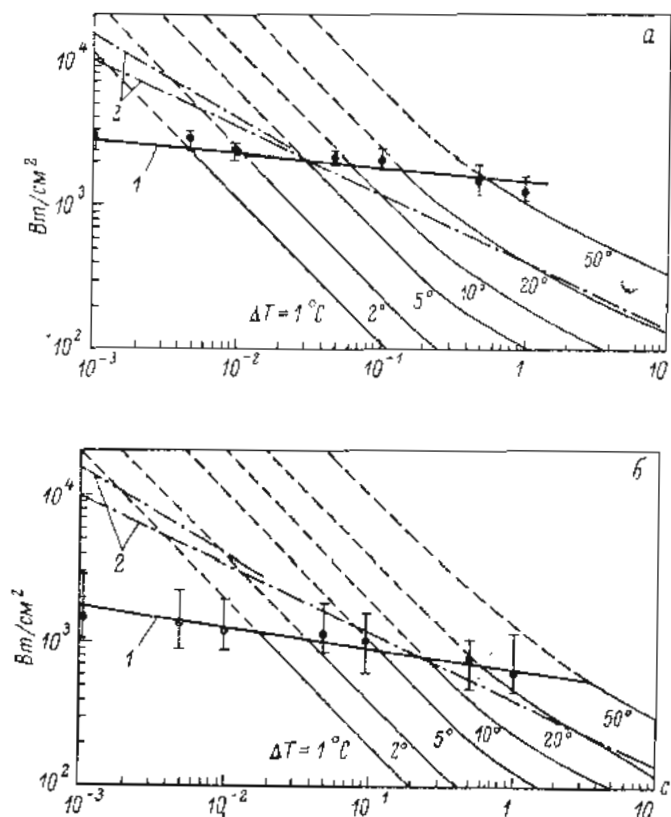


Рис. 3.10. Соотношение кавитационных порогов в мозге кролика, пороговых разрушающих доз ультразвука и линий равных температур ΔT для ультразвука частотой 1.72 МГц (а) и 0.936 МГц (б).

1 — кавитационные пороги; точки — средние значения, вертикальные линии — разброс экспериментальных данных; 2 — пороговые разрушающие ультразвуковые дозы (по рис. 3.11). По оси абсцисс — время ультразвукового облучения, с; по оси ординат — интенсивность ультразвука в фокальной области, Вт/см². Остальные объяснения в тексте.

Поскольку при наличии кавитации часть акустической мощности тратится на образование кавитационных полостей и интенсивность ультразвукового поля уменьшается, равные температуры выше кривой 1 изображены прерывистыми линиями, которые соответствуют значениям ΔT , завышенным по сравнению с реальными.

С помощью графика на рис. 3.10, а можно показать, какой из механизмов разрушения тканей должен играть определяющую роль при том или ином режиме облучения тканей фокусированным ультразвуком. Рассмотрим левую верхнюю часть графика. Видно, что воздействие ультразвука приводит к возникновению в ткани сильно развитой кавитации, но сопровождается очень малым дополнительным нагревом тканей (доли и единицы градусов) за счет поглощения ультразвука в среде. Таким образом, эта область представляет собой зону действия чисто кавитационного механизма разрушения тканей.

Обратимся к правой нижней части графика. При соответствующих режимах облучения тканей мозга фокусированным ультразвуком кавитация отсутствует, но имеет место сильный дополнительный нагрев тканей, достигающий в ряде случаев десятков градусов: здесь наблюдается тепловой механизм разрушения тканей. В промежуточной области между чисто тепловым и чисто кавитационным режимами облучения механический и тепловой факторы могут действовать совместно, и при каждом конкретном режиме воздействия фокусированным ультразвуком можно оценить вклад каждого из указанных факторов в разрушении биологических тканей.

При изменении частоты ультразвука границы, отделяющие чисто тепловой режим разрушения тканей от кавитационного, существенно изменяются. Для примера на рис. 3.10, б приведены зависимости, аналогичные представленным на рис. 3.10, а, но полученные для меньшей частоты ультразвука — 936 кГц. Из сравнения рис. 3.10, а и 3.10, б видно, что с понижением частоты ультразвука значения кавитационных порогов в биологических тканях существенно уменьшаются, как это имеет место и при ультразвуковой кавитации в жидкостях. Таким образом, каждой частоте ультразвука соответствуют свои вполне определенные режимы кавитационного и теплового воздействия на биологическую ткань.

Представляет интерес сопоставить данные, характеризующие величину нагрева тканей, а также наличие или отсутствие кавитации в тканях при том или ином режиме облучения со значениями ультразвуковых доз, требующихся для создания пороговых разрушений тканей мозга подопытных животных. Такого рода данные представлены в гл. 3.2, а также приводятся в некоторых работах (Fry et al., 1970b; Dunn, Fry, 1971a, 1971b). Как уже указывалось, эти данные хорошо согласуются друг с другом. На рис. 3.10, а и 3.10, б кривые 2 (Fry et al., 1970b) характеризуют значения ультразвуковых доз, требующихся для создания пороговых разрушений в тканях мозга животных при воздействии фокусированным ультразвуком в диапазоне частот 1—6 МГц. В области доз ниже кривой 2 разрушения в тканях мозга отсутствуют; выше — имеют место разрушения, наблюдаемые невооруженным глазом. Обращает внимание, что в верхней части кривых 2 имеются

две ветви, соответствующие пороговым разрушениям на разных частотах ультразвука (1 МГц — нижняя ветвь, 3 МГц — верхняя).

Полученные результаты имеют как сходные, так и существенно различные моменты с выводами работ о физическом механизме разрушения тканей мозга с помощью фокусированного ультразвука (Fry et al., 1970b; Dunn, Fry, 1971a, 1971b). Общим является то, что при разрушении можно выделить три области ультразвуковых доз, которым соответствуют различные факторы, ответственные за разрушение тканей: 1) область тепловых разрушений; 2) область кавитационных разрушений; 3) некоторую промежуточную область, где механический и тепловой факторы в том или ином сочетании проявляются совместно. Однако величины интенсивностей ультразвука и длительностей воздействия, которые соответствуют границам указанных областей, не согласуются со значениями, предложенными в указанных работах, и, что особенно важно, не могут оставаться постоянными при изменении частоты ультразвука в широких пределах (например, в силу существенной зависимости величин кавитационных порогов в тканях мозга от частоты ультразвука).

Остановимся несколько подробнее на чисто тепловом механизме разрушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука. Из рис. 3.10 видно, что в зоне действия теплового фактора (правая нижняя часть графиков) ход кривых 2, характеризующих пороговые разрушающие ультразвуковые дозы, хорошо согласуется с ходом линий равных температур со значениями параметра $\Delta T = 20^\circ \text{C}$. Это согласие имеет место не только для рассмотренных ультразвуковых частот — 0.926 и 1.72 МГц, но и, как показывают расчеты, для значительно большего диапазона частот. Результаты расчетов представлены графически на рис. 3.11. Видно, что для диапазона частот, равного по крайней мере 1—3 МГц (кривые 2—3), линии равных температур со значениями параметра $\Delta T = 20^\circ \text{C}$ в области ультразвуковых доз, соответствующих чисто тепловому механизму разрушения тканей (правая нижняя часть графика), хорошо согласуются с ходом кривой 2. Причина этого согласия становится очевидной, если принять во внимание, что приращение температуры в фокальной области определяется, с одной стороны, величиной коэффициента поглощения ультразвуковой энергии (см. выражение 2.1 в гл. 2.1), который практически линейно зависит от частоты и, с другой стороны, размерами фокальной области (учтены в функции $A(t)$ в выражении 2.1), которые обратно пропорциональны значениям частоты. При изменении частоты влияние обоих указанных факторов на повышение температуры тканей в фокальной области приблизительно уравнивается друг друга, в результате чего значения пороговых ультразвуковых доз почти не зависят от частоты.

Изложенные соображения, которые сводятся к тому, что между скоростью охлаждения нагреваемого объема ткани и размерами фо-

кальной области существует вполне определенная зависимость (упрощенно: чем меньше по объему нагретая область, тем быстрее она охлаждается), объясняют удивительный, на первый взгляд, факт почти идеального согласия друг с другом величин пороговых ультразвуковых доз, соответствующих тепловому механизму разрушения тканей при самых различных частотах ультразвука (1—6 МГц) (Fry et al., 1970b). Если указанные соображения справедливы, то на величину приращения температуры тканей, равную приблизительно 20° С, можно указать как на ориентировочное

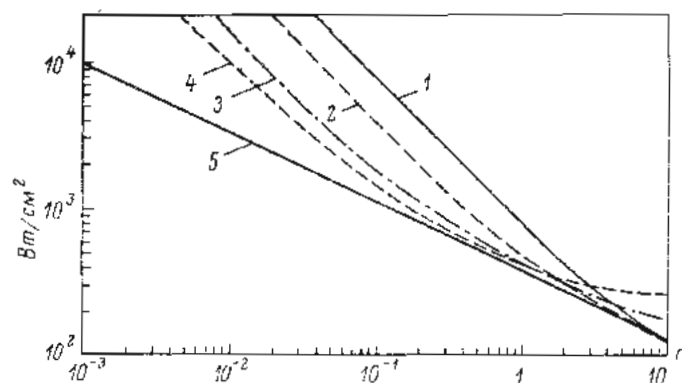


Рис. 3.11. Линии равных температур для ультразвука разной частоты со значением $\Delta T=20^\circ \text{C}$.

1 — для частоты 0,5 МГц; 2 — 1 МГц; 3 — 3 МГц; 4 — 6 МГц; 5 — пороговые разрушающие дозы ультразвука (по рис. 3.4). По оси абсцисс — время облучения ультразвуком, с; по оси ординат — интенсивность ультразвука в фокальной области, Вт/см².

значение ΔT , при кратковременном достижении которого возникают гистологически наблюдаемые поражения нервной ткани. При всех этих рассуждениях предполагалось, что время действия на ткань такого повышения температуры не слишком мало и составляет по крайней мере десятые доли или единицы секунд.

Интересно сопоставить эти данные с результатами Поппа (Pond, 1970), который моделировал ультразвуковое разрушение с помощью нагреваемой электрическим током проволоочки, введенной в мозг животного. Оказалось, что пороговое значение приращения температуры проволоочки, при котором происходило разрушение в мозге, составляло 21,7—23° С, что удовлетворительно согласуется с полученной здесь величиной ΔT . Близкие к указанным значения ΔT были получены также Робинсоном и Лилл (Robinson, Lele, 1972).

В работе Лернера и соавторов (Lerner et al., 1973) также обращалось внимание на малую зависимость пороговых разрушающих доз от частоты ультразвука при длительностях воздействия

более 1 с. и было предложено объяснение этой зависимости, практически не отличающееся от приведенного выше.

Для чистого кавитационного механизма разрушения биологических тканей картина совсем иная: здесь, как уже указывалось, следует ожидать существенной зависимости пороговых ультразвуковых доз от частоты ультразвука, что и подтверждается результатами экспериментов (разветвление кривой 2 на рис. 3.10, а, б в левой верхней части графиков).

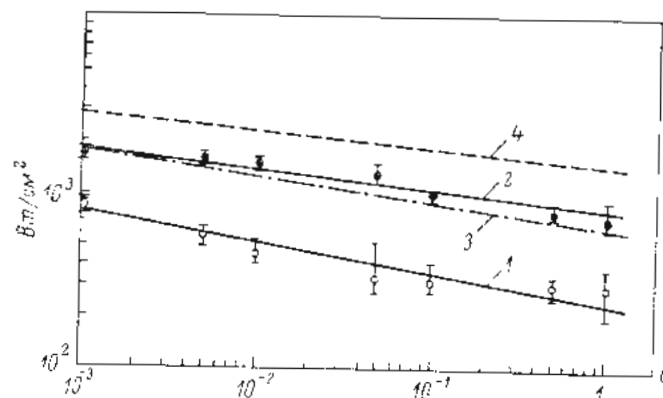


Рис. 3.12. Кавитационные пороги в отстоявшейся воде и в тканях мозга кролика для ультразвука частотой 0,936 и 1,72 МГц.

1 — кавитационные пороги в воде для частоты 0,936 МГц; 2 — 1,72 МГц; 3, 4 — кавитационные пороги в кроликах для ультразвука тех же частот (по рис. 3.10). По оси абсцисс — время облучения ультразвуком, с; по оси ординат — интенсивность ультразвука в фокальной области, Вт/см².

Поскольку данные о кавитационной прочности биологических тканей весьма немногочисленны, представляется существенным отметить, что измеренные описанным выше способом величины кавитационных порогов в тканях мозга лишь незначительно (не более чем в 1,5—2 раза) превышают значения кавитационных порогов в нормально насыщенной воздухом воде. На рис. 3.12 показаны результаты измерений кавитационной прочности (кавитационных порогов) отстоявшейся дистиллированной воды на частотах 0,936 и 1,72 МГц, а также кавитационные пороги в мозге кроликов на тех же частотах (эти кривые перенесены на график с рис. 3.10). Незначительная разница между величинами кавитационных порогов в воде и мозге, по-видимому, объясняется тем, что содержание воды в живом мозге животных составляет 70—80% (Yoshimura et al., 1965).

Рассмотренная возможность контроля физических факторов, ответственных за разрушение биологических тканей, представляет определенный практический интерес, например, для целей прогнозирования размеров, формы и гистопатологических особен-

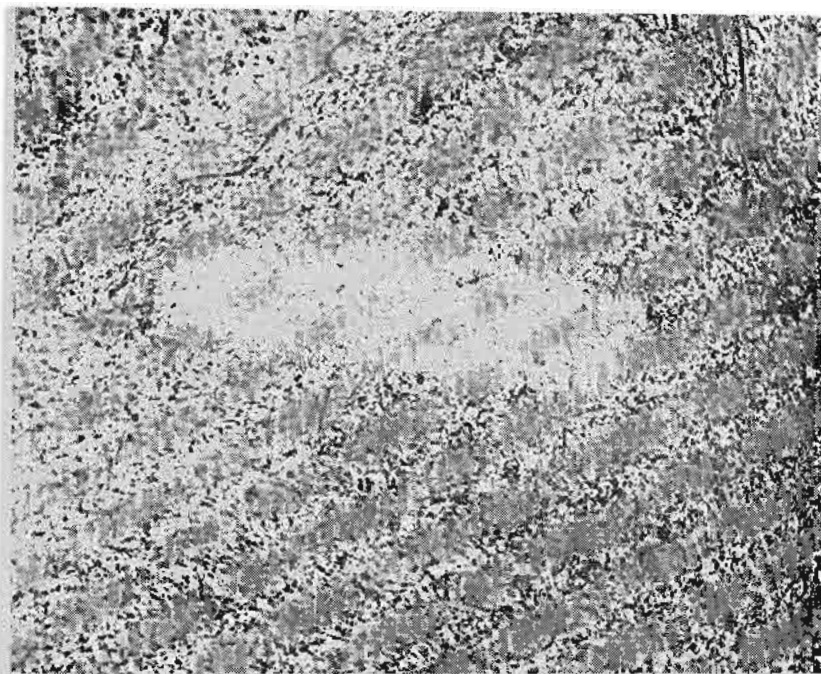


Рис. 3.13. Локальное разрушение в тканях мозга кролика при тепловом механизме воздействия.

Исследованы также разрушения, полученные при смешанном механизме воздействия, когда поражающими факторами могли быть кавитация и тепло. В тех экспериментах, где преобладающее влияние оказывала кавитация, очаг некроза обычно имел неправильную форму со следами кровоизлияния. Разрушение, показанное на рис. 3.14, получено при интенсивности ультразвука 2400 Вт/см^2 , частоте 1.72 МГц и использовании 10 импульсов длительностью 0.1 с при частоте повторения 5 Гц . Если же при смешанном механизме разрушения преобладающее влияние оказывает тепловой эффект, то очаг некроза обычно имеет более правильную овальную форму. На рис. 3.15 показано разрушение, полученное при интенсивности 2400 Вт/см^2 и частоте 1.72 МГц 20 импульсами длительностью 0.1 с при частоте их повторения 5 Гц . Нервных клеток в очаге нет, у сохранившихся на периферии клеток бледная цитоплазма, часто она бесформенна, бесструктурна, ядро изменило форму и цвет (Выходцева и др., 1976).

Было изучено также состояние коры и подкорковых образований, расположенных выше очага некроза по ходу ультразвуковых лучей. При световой микроскопии установлено, что в коре подавляющее большинство нервных клеток не изменено, однако



Рис. 3.14. Очаг поражения в мозге кролика при смешанном механизме разрушения с преобладанием кавитационных эффектов.

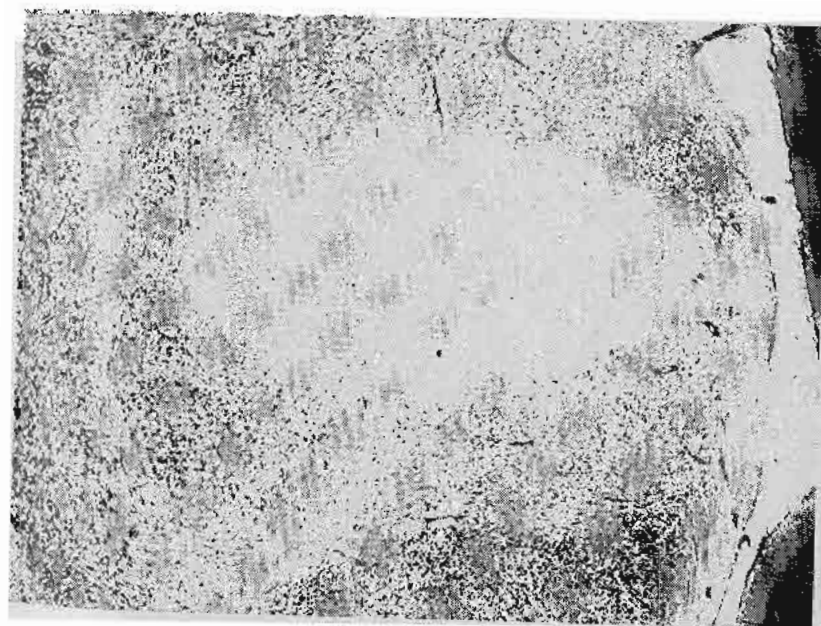


Рис. 3.15. Очаг поражения в мозге кролика при смешанном механизме разрушения с преобладанием теплового фактора.

наблюдается значительное расширение кровеносных сосудов. Это свидетельствует об измененном состоянии коры головного мозга. Для того чтобы исследовать возможность специфического влияния ультразвука высокой интенсивности на кору, были проведены контрольные эксперименты, в которых у кроликов производились все подготовительные операции (трепанацию черепа, привязывание воронок, подведение ультразвукового излучателя) без ультразвукового воздействия. Оказалось, что в этих случаях в коре головного мозга наблюдалась приблизительно аналогичная картина, что и при действии ультразвука (Выходцева и др., 1976).

Результаты опытов позволяют заключить, что облучение глубоких структур мозга фокусированным ультразвуком не сопровождается сколько-нибудь заметными специфическими изменениями коры и подкорковых образований, расположенных выше очага некроза по ходу распространения ультразвукового пучка.

3.6. Изучение структурно-функциональных нервных связей

Разрушающее действие ультразвука может быть полезно не только для экспериментального изучения роли отдельных образований мозга или для лечебного воздействия в клинике (см. гл. 3.7), но и для изучения структурных связей в центральной нервной системе. В этом случае фокусированный ультразвук выступает как более удобный по сравнению с прочими агентами, который позволяет вызывать разрушение в заданном отделе мозга, не затрагивая окружающих областей.

Исследование такого рода включает подготовку животного к воздействию ультразвуком, морфологические методики фиксации мозга и приготовления серийных срезов, последующее изучение срезов под микроскопом. Учитываются характерные особенности разрушения и распространение дегенерации аксонов.

Соответственно поставленной задаче от момента облучения до фиксации мозга используются разные сроки переживания животного: 12—14 дней для последующей обработки по Нату и 6—67 мес. для изучения транснейрональной дегенерации (Fry et al., 1964; Fry, 1970b; Адриянов и др., 1977).

Изучение афферентных и эфферентных связей отдельных образований головного мозга позволяет не только углубить знания о его морфофункциональной организации (Fry et al., 1964; Fry, 1966, 1970c; Адриянов и др., 1977), но и получить сведения об эволюции, например о гомологии. Представления о гомологии (т. е. способности одинаково расположенных органов у разных животных выполнять различные функции) сформулированы Сепи Илером в первой половине XIX столетия (Константинов, 1973) и широко используются для воссоздания хода эволюции отдельных структур мозга.

Изучение структурно-функциональных связей с помощью фокусированного ультразвука — весьма благодарная, но столь же

трудоемкая задача, судя по уже перечисленным этапам исследования. Работа начинается с создания координатной системы, необходимой для точного направления фокальной области ультразвукового излучателя в заданную структуру мозга. К сожалению, до настоящего времени не имеется универсальных координатных систем, позволяющих использовать фокусированный ультразвук у разных животных. Сравнительно неплохо этот вопрос разработан лишь для кошки и кролика (Fry, Fry, 1963; Выходцева и др., 1976).

Как правило, ультразвук направляют через трепанационное отверстие в черепе. Возможности облучения мозга животного через неповрежденный череп пока весьма ограничены (см. гл. 3.8). Приблизительно через две недели после трепанации осуществляется ультразвуковое воздействие (Fry et al., 1964; Fry, 1966, 1970b). Такую последовательность соблюдают для исключения воспалительных явлений на месте трепанации. Одним из способов борьбы с инфекцией и воспалением является применение пластика для закрытия трепанационного дефекта (Fry et al., 1964).

К сожалению, цитированные авторы не всегда указывают оптимальные ультразвуковые дозы. Вообще вопрос о режиме облучения, вероятно, должен ставиться в каждом конкретном исследовании. Дозы могут зависеть от вида животного, от расположения в мозге облучаемой структуры (близость к кости, к желудочкам мозга и т. д.), от акустических характеристик мозговой ткани, например белого вещества мозга или серого (см. гл. 3.5), и т. д. В дальнейшем, по мере накопления данных о диапазоне доз, вызывающих разрушение и развитие последующей дегенерации нервных структур, режим для получения разрушающих воздействий, вероятно, может быть унифицирован.

3.7. Разрушение патологически измененных участков мозга

Попытки практического использования разрушающего действия ультразвука имели место в нейрохирургической и неврологической клиниках.

В США группой В. Фрая был подвергнут облучению фокусированным ультразвуком ряд пациентов (Fry et al., 1958b; Meyers et al., 1959, 1960; Fry, Fry, 1960). Неврологическими расстройствами, привлекавшими внимание исследователей, были следующие: 1) непроизвольное дрожание и мышечная ригидность при болезни Паркинсона; 2) непроизвольные беспорядочные движения вследствие паралича; 3) неустраиваемые боли при нарушении мозгового кровообращения; 4) фантомные боли, например ощущение боли в утраченной конечности; 5) повышенная чувствительность к стимуляции периферических рецепторов и др.

Для облучения использовался в основном излучатель на частоту 1 МГц с фокусирующей линзой из оргстекла. Интенсивность ультразвука составляла 400—1200 Вт/см², длительность облуче-

ния достигала нескольких секунд. Был сконструирован специальный головдержатель для человека (Ггу, 1965а). На голове больного устанавливалась большая заполненная водой воронка, служащая для обеспечения акустического контакта между излучателем и объектом облучения. На первом этапе исследований трепанация черепа выполнялась в день ультразвуковой нейрохирургической операции. Определение внутримозговых ориентиров производилось с помощью обычно применяемых в нейрохирургии методов. Облучение ультразвуком осуществлялось через твердую мозговую оболочку, затем кость устанавливалась на прежнее место и разрез кожи зашивался. Более удобной и щадящей оказалась примененная впоследствии методика: кость удалялась под общим наркозом, кожа над отверстием зашивалась, и облучение производилось позже через интактную кожу в нестерильных условиях.

Большинство больных (60 и 86) «оперировалось» по поводу болезни Паркинсона. Ультразвуковое разрушение в 95% случаев дало хороший лечебный эффект (Ггу, 1965а). «Послеоперационные» осложнения наблюдались очень редко. В других случаях, в частности при разрушении гипофиза по поводу различных видов опухолей, число больных с «послеоперационными» осложнениями достигало 20% (Hickey et al., 1961). Во время ультразвуковых нейрохирургических операций летальных исходов не было.

С помощью подобных вмешательств удалось полностью устранить фантомную боль в конечности, сильные головные боли вследствие поражения сосудов головного мозга — все это без каких-либо неврологических ухудшений у пациентов (Ггу, Ггу, 1960).

3.8. Возможность локального разрушения структур мозга при облучении через неповрежденный череп

Все ультразвуковые нейрохирургические операции, выполненные с помощью фокусированного ультразвука как в клинике, так и в эксперименте, осуществлялись при облучении через трепанационное отверстие в черепе, что, естественно, снижает практическую ценность ультразвукового метода. Возможность разрушения фокусированным ультразвуком глубоких структур мозга через интактный череп казалась сомнительной. Прежде всего были противоречивы литературные данные о величине коэффициента поглощения ультразвука в кости. Например, в некоторых работах приводятся весьма высокие значения величин этого коэффициента — 140—214 дБ/см на частоте 3—4 МГц (Martin, McElhaneу, 1971). Знакомство с этими цифрами, естественно, может привести к выводу о невозможности введения фокусированного ультразвука с частотой порядка мегагерц в головной мозг через интактный череп.

О том же свидетельствуют и некоторые опубликованные данные по использованию метода Тенлера для визуализации фокуси-

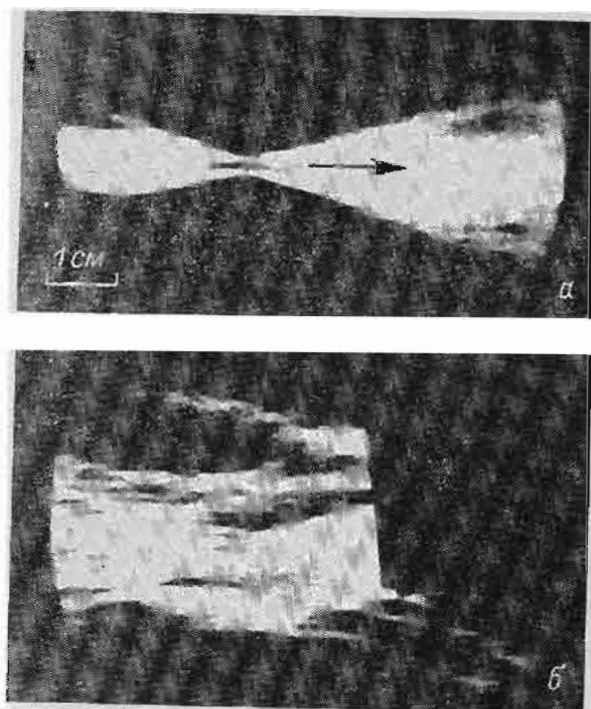


рис. 3.16. Распространение фокусированного ультразвука в воде (а) и через препарат кости черепа (б) (по: Lele, 1967).

рованного ультразвука, прошедшего через участки черепа человека и животных. В качестве иллюстрации приведем заимствованную (Lele, 1967) фотографию, характеризующую распространение фокусированного ультразвука в воде (рис. 3.16, а), а также акустическое поле в случае, когда на пути сходящегося ультразвукового пучка установлена кость черепа (рис. 3.16, б). Видно, что ультразвук практически полностью отражается от кости черепа (факт р, однако, не исключает возможности попадания воздуха в губчатый слой кости в процессе приготовления образца).

Известно также о неудачных попытках проведения разрушающих воздействий при облучении глубоких структур мозга животных (собаки, обезьяны) фокусированным ультразвуком через неповрежденный череп (Lynn et al., 1942; Lynn, Putnam, 1944). Были приняты меры по обеспечению достаточно хорошего акустического контакта между излучателем и головой животного (выбрасывание головы, смачивание кожи и т. д.). В результате экспериментов обнаружено, что кость сильно нагревалась из-за поглощения ультразвуковой энергии; происходила также сильная расфокусировка ультразвукового пучка. Авторам удавалось полу-

чить разрушения глубоких структур мозга, однако на пути прохождения ультразвука до фокальной области имелись значительно более серьезные повреждения тканей, чем в фокальной области. Этими работами, которые, по-видимому, являются первыми попытками применения фокусированного ультразвука с целью разрушения глубоких структур мозга, а также несколькими более поздними неудачными экспериментами аналогичного плана до последнего времени исчерпывались исследования этого вопроса.

В дальнейшем возможность разрушения глубоких структур мозга при облучении фокусированным ультразвуком через интактный череп изучалась ЦКБ АМН СССР и Акустическим институтом АН СССР (Инин и др., 1971, 1974; Тюрина, 1972; Тюрина и др., 1973, 1975).

Исследования проводились с помощью ультразвуковых генераторов УЗГМ-250 и УЗГМ-1500, снабженных фокусирующими излучателями с резонансными частотами около 1 МГц. Величина интенсивности в фокальной области могла изменяться в пределах 0—23 000 Вт/см². Обеспечивался как непрерывный, так и импульсный режим облучения.

Для исследования возможности прохождения ультразвука через кости черепа животных и человека и оценки степени расфокусировки ультразвукового луча костью был применен теневой метод Тейлора, позволявший наблюдать поле сходящихся волн после прохождения ультразвука через кость.

Эксперименты проводились в дистиллированной воде, скорость звука в которой, как уже указывалось, почти не отличается от скорости звука в мозге. Поэтому геометрия ультразвукового поля и размеры фокальной области в мозге и воде остаются практически неизменными.

Чтобы уменьшить влияние на результаты посмертных изменений, брались участки черепа животных не позже 2—3 ч после смерти и человека — не позднее 10—12 ч. Вскрытие черепа производилось под водой во избежание попадания воздуха в губчатый слой кости. Эти предосторожности позволили создать условия, приближающиеся к облучению живых объектов. Указанным методом было исследовано прохождение ультразвука через 200 участков 90 черепов человека и 20 участков 16 черепов животных (собака, кошка, кролик).

Оказалось, что фокусированный ультразвук может проходить через кость черепа без существенного искажения геометрии ультразвукового поля и фокальной области. Для этого необходимо, чтобы участок облучаемой кости имел приблизительно постоянную (в пределах 10%) толщину и радиус кривизны. Кроме того, центр кривизны облучаемой кости должен лежать на оси симметрии излучателя. Естественно, что наилучшие условия создаются, когда цель облучения располагается в центре кривизны облучаемого участка кости, поскольку в этом случае имеет место нормальное

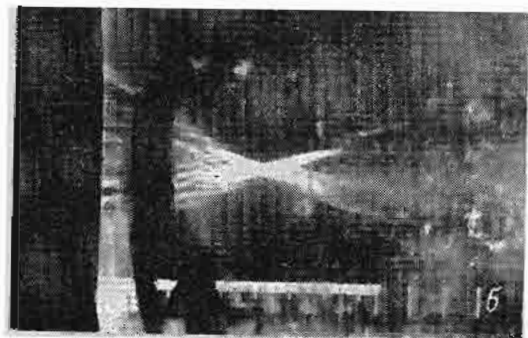
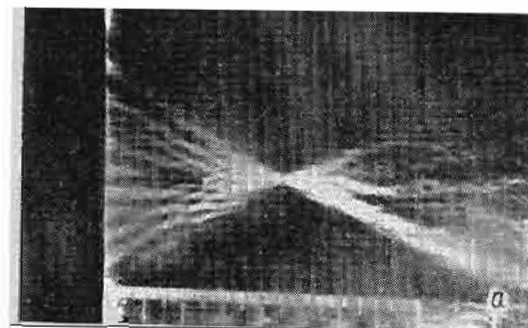


Рис. 3.17. Прохождение фокусированного ультразвука в воде (а) и через кость черепа человека (б).

падение ультразвуковых волн на череп и прохождение звука через него без преломления.

В черепе человека обычно удавалось выбрать участки без резких изменений толщины и кривизны кости; при прохождении ультразвука через такие участки существенных искажений геометрии звукового поля не наблюдалось. На рис. 3.17 приведена фотография ультразвукового поля в воде, а также при прохождении ультразвука через участок черепа человека и нормальном падении лучей на кость. В последнем случае смещения фокальной области от расчетного положения были не более 1—1.5 мм, т. е. в пределах, пригодных для использования данного метода в нейрохирургии и нейрофизиологии.

При прохождении фокусированного ультразвука через череп экспериментальных животных наблюдались значительно большие искажения геометрии звукового поля по сравнению с прохождением через череп человека, что объясняется более сильными изменениями радиусов кривизны черепа у животных и более резкими перепадами в толщине кости. Это приводит к смещению фокальной области от расчетного положения и «многофокусности».

Для практической реализации метода важно знать величину потерь акустической энергии в кости. Имеющаяся по этому вопросу литература, как уже указывалось, дает противоречивые сведения; приводимые в ней значения коэффициентов поглощения ультразвука в кости очень сильно варьируют — от 8 дБ/см при частоте 1 МГц (Dussik et al., 1958) до 140—200 дБ/см при частоте 3—4 МГц (Martin, McElhaneу, 1971).

Коэффициент поглощения ультразвука по энергии определялся в наших экспериментах путем измерений с помощью радиометра акустической мощности до и после внесения кости в акустическое поле. Результаты измерений (Тюрина, 1972) показали, что коэффициент поглощения ультразвука в кости черепа человека в зависимости от возрастной структуры костной ткани меняется от 1 до 20 дБ/см.

Величины коэффициента поглощения существенно зависят не только от возраста человека, но и от целого ряда других факторов: методики изготовления костных препаратов, влагосодержания кости, срока после вскрытия трупа и т. д. По-видимому, этим факторами отчасти объясняется значительный разброс экспериментальных значений коэффициента поглощения ультразвука в кости, найденных различными исследователями.

Полученные результаты явились основой для изучения возможностей ультразвукового разрушения глубоких структур мозга животных при облучении фокусированным ультразвуком через интактный череп. Исследования проводились Институтом мозга АН СССР совместно с Акустическим институтом АН СССР. Методика не отличалась от описанной в разделе 3.1, за исключением того, что не производилась трепанация черепа. Параметры ультразвукового облучения варьировали в широких пределах с целью определения оптимального диапазона ультразвуковых доз для разрушения глубоких структур мозга. В части опытов, чтобы оптимально установить излучатель относительно поверхности черепа животного, применялась акустическая эхолокационная аппаратура, описание которой приводится в гл. 6.4. Использовался ультразвук с частотой 936 кГц. Интенсивность его менялась от 300 до 40 000 Вт/см², длительность облучения соответственно убывала — от нескольких секунд до десятков миллисекунд. Как правило, применялся импульсный режим с различным набором длительностей импульсов, их числа и скважности. Толщина кости черепа кроликов в месте облучения в среднем составляла 1.5—2 мм. Проведено около 125 облучений у 35 животных. Наиболее часто фокальная область направлялась на черепное бедро внутренней капсулы (белое вещество), венечную группу ядер таламуса, гиппокамп и ретикулярную формацию среднего мозга.

Оказалось, что разрушения при облучении через интактный череп удавалось получить значительно реже, чем через трепанационное отверстие. Так, из 125 облученных участков глубоких

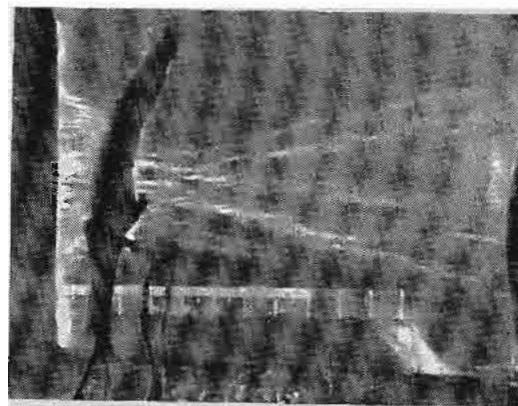


Рис. 3.18. Расфокусировка ультразвука после прохождения через кость черепа кролика с неравномерной толщиной и разными радиусами кривизны.

структуры мозга были разрушены лишь в 11 участках. Наблюдались смещения очагов разрушения от расчетного положения фокальной области. В 60% случаев от общего числа облучений отмечены поражения тканей по пути прохождения ультразвука. Наиболее часто встречались разрушения в форме конуса с основанием на кости черепа, причем размеры конуса были значительно меньше размеров пучка ультразвука. Наблюдались также поражения тканей на выходе пучка из мозга, расположенные у кости, причем разрушения тканей в фокальной области, как и в случае образования конуса, обычно отсутствовали.

Основной целью описываемых исследований было получение разрушений в заданных глубоких структурах мозга; предохраняющую поверхностных, прикостных разрушений уделялось меньше внимания. По-видимому, такие поражения мозга могли быть уменьшены или даже устранены при использовании импульсного режима облучения с большими паузами между импульсами.

Каковы же причины образования повреждений тканей вне фокальной области, а также неполной воспроизводимости разрушений в глубоких структурах мозга? При прохождении ультразвука через кости черепа животных наблюдались значительно большие искажения геометрии ультразвукового поля по сравнению с искажениями для черепа человека. Это объясняется тем, что кости черепа животных более неравномерны по толщине и радиусу кривизны, чем кости человека. На рис. 3.18 показана расфокусировка пучка ультразвука после его прохождения через кость черепа кролика. Расфокусировка выражена более значительно, чем при прохождении пучка через кость черепа человека (см. рис. 3.17, б). В некоторых случаях удавалось достигать отсутствия искажений ультразвукового поля у животных путем тщательной

регулировки взаимного расположения излучателя и кости. У животных *in vivo* геометрия ультразвукового поля, по-видимому, еще усложняется из-за отражения ультразвука костью противоположной стенки черепа. Если для черепа человека, вследствие его более значительных размеров, такое отражение в большинстве случаев не приводит к заметному искажению геометрии поля, то отражение в черепах животных может вызвать дополнительную расфокусировку ультразвукового пучка. При облучении структур, расположенных на глубине 10—12 мм от поверхности кости, что наиболее часто имело место в опытах, диаметр участка кости, через который должно было быть обеспечено прохождение ультразвука без преломления, составляет 15—18 мм. У животных, в частности у кроликов, трудно подобрать участок черепа столь большого размера без существенных изменений радиуса кривизны и толщины кости. Отметим, что в описанных опытах применялись излучатели с фокусным расстоянием 70 мм и углом раскрытия 36° . Поэтому в опытах «периферийная» часть пучка неизбежно в большей или меньшей степени огибалась от кости, даже если центральная часть была направлена строго перпендикулярно к костной поверхности.

Изложенное, по-видимому, объясняет не только причину повреждения тканей вне фокальной области при облучении фокусированным ультразвуком через интактный череп, но также и причину низкой воспроизводимости разрушений в глубоких структурах мозга.

Тем не менее в ряде опытов, в которых создавались необходимые условия для прохождения ультразвука, были получены локальные разрушения глубоких структур мозга животных без каких-либо изменений в тканях по ходу ультразвукового пучка. На рис. 3.19 показано такое разрушение в мозге кролика при облучении через интактный череп. Частота ультразвука 936 кГц, интенсивность 3000 Вт/см². Воздействие произведено тремя импульсами длительностью по 0,5 с с повторением через 1 с. В данном случае, как и при облучениях через трепанационное отверстие, отсутствовали какие-либо наблюдаемые изменения в тканях вне фокальной области.

Как уже указывалось, низкая воспроизводимость разрушений у животных не может служить основанием для оценки воспроизводимости у человека. Еще одним подтверждением этому являются результаты исследований, выполненных совместно Центральным конструкторским бюро АМН СССР, 1-м Московским медицинским институтом имени И. М. Сеченова и Акустическим институтом АН СССР (Корсаков и др., 1977). Облучение глубоких структур мозга проведено на пяти трупах людей в возрасте 36—60 лет через волосяной покров, кожу и кости черепа. Частота ультразвука 1 МГц, максимальная интенсивность в центре фокальной области 20 000 Вт/см². Облучение осуществлялось в импульсном режиме с длительностью импульсов 0,5—1 с и частотой

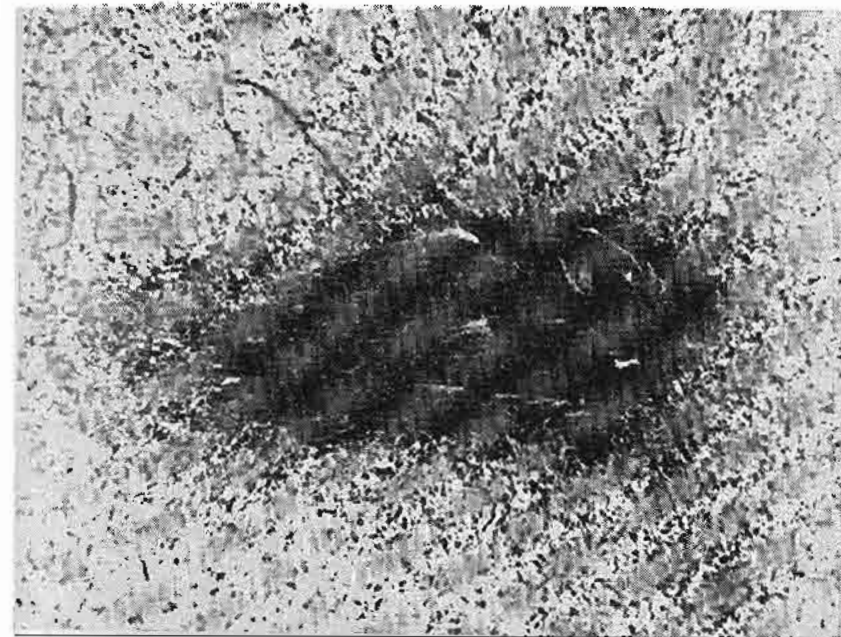


Рис. 3.19. Локальное разрушение в мозге кролика при облучении через интактный череп.

их повторения 0,5 Гц; подавалось 8—20 импульсов. Указанный режим, соответствовавший появлению развитой кавитации в тканях и грубым их повреждениям, был выбран намеренно, чтобы облегчить макроскопический визуальный контроль наличия или отсутствия деструкции в заданном участке мертвой ткани. Этот режим заведомо не может быть использован в экспериментах, связанных с разрушением живой нервной ткани. Методика позволяла контролировать попадание центра фокальной области в заданную точку с погрешностью 2 мм. В исследованиях не было обнаружено смещения фокуса от расчетного положения за пределы погрешности. В районе фокальной области появлялись полости, форма которых в основном повторяла расчетную геометрию фокальной области. В ряде случаев по всей границе разрушения обнаруживались разрывы тканей длиной 1—3 мм и шириной у основания до 0,5 мм.

Полученные данные подтверждают принципиальную возможность использования ультразвукового метода в клинике для разрушения патологически измененных структур мозга без вскрытия черепа и повреждения кожи, однако на пути реализации этой возможности имеются существенные трудности. Они связаны с обеспечением высокой точности попадания фокальной области

в заданную структуру, а также с разработкой и внедрением в практику бесконтактных методов контроля за наличием или отсутствием разрушений в глубоких структурах мозга после их облучения ультразвуком.

3.9. Разрушение опухолей

Работы, связанные с изучением действия ультразвука сравнительно малой интенсивности (до нескольких ватт на квадратный сантиметр) на опухоли человека и животных, обобщены в ряде монографий (Bergmann, 1954; Beier, Döner, 1954; Сперанский, Рокитянский, 1970). Если кратко суммировать результаты этих исследований, можно заключить, что с помощью ультразвука малой интенсивности лишь в очень редких случаях достигалось разрушение опухолей. Как правило, погибала лишь часть клеток опухоли, в то время как в других клетках или не было существенных изменений, или наблюдалась даже стимуляция жизнедеятельности. По-видимому, более эффективным для разрушения опухолей является применение ультразвука высокой интенсивности (десятки ватт на квадратный сантиметр и выше).

Первые исследования в этом направлении были выполнены в 50-х годах (Буров, Андреевская, 1956). Мощная ультразвуковая установка (Буров, 1956, 1958) работала на частоте 1.5 МГц и позволяла получать на плоской кварцевой пластинке интенсивности ультразвука 350 Вт/см² в непрерывном режиме и 550—600 Вт/см² в импульсном режиме. В качестве экспериментальной модели была использована привитая кроликам злокачественная опухоль Брауна—Ширс. По данным авторов, воздействие на первичную опухоль Брауна—Ширс в подавляющем большинстве случаев приводило не только к рассасыванию облученного опухолевого узла, но и к ликвидации опухолевого процесса в целом; необлученные метастатические узлы либо рассасывались, либо перерождались в рубцы. Было проведено также клиническое исследование на весьма злокачественных опухолях — мелано-бластомах, которые, как правило, не поддаются лечебному воздействию: их оперативное удаление обычно приводит к ускорению злокачественного роста. У девяти больных в течение 7—8 мес после облучения ультразвуком не были замечены ни рецидивы, ни метастазирование.

Эффективность воздействия ультразвуком высокой интенсивности на перевиваемые и спонтанные опухоли у животных и на злокачественные опухоли человека была изучена также Н. П. Дмитриевой (1957а, 1957б; 1960а, 1960б). Использовались два режима облучения: 1) частота 1500 кГц, интенсивность около 30 Вт/см² при экспозиции 17—75 с; 2) частота 1500 кГц, интенсивность 100—150 Вт/см², продолжительность воздействия — несколько секунд. По данным автора, в опухолевой ткани возникал медленно развивающийся дистрофический процесс, при-

водящий в конце концов к ее распаду. Однако, как показали результаты дальнейших исследований, ультразвук даже высокой интенсивности трудно считать столь эффективным противоопухолевым средством.

Исследования действия ультразвука высокой интенсивности на опухоли проводятся в Институте проблем онкологии АН УССР (Кавецкий и др., 1972; Балицкий и др., 1977). Изготовлена чрезвычайно мощная (120 кВт) установка (Балицкий и др., 1972), позволяющая создавать пучок плоских волн диаметром 5 см при интенсивности ультразвука 100—160 Вт/см² и частоте 1.8 МГц. Генератор был рассчитан на фокусирующий излучатель с диаметром фокальной области 3—5 мм и интенсивностью в ней ультразвука 300—1000 Вт/см². В результате экспериментальных исследований было установлено, что воздействие пучком плоских волн интенсивностью 100 Вт/см² на привитую кроликам опухоль Брауна—Ширс тормозило ее рост на 87%, а в некоторых случаях вызывало полное рассасывание опухоли. Воздействие фокусированным ультразвуком интенсивностью 1000 Вт/см² приводило к торможению роста опухолей различных видов у крыс на 37—50% (Балицкий и др., 1972). У большинства животных на месте привитой опухоли образовывался рубец, покрытый корочкой некротизированной ткани (Смелкова, Придатко, 1972). При гистологическом исследовании препаратов, взятых у крысы с сохранившейся опухолью, было обнаружено, что большинство клеток потеряло специфическую, присущую исходной опухоли форму, однако были клетки, вполне сохранившие жизнеспособность.

В более поздних исследованиях (Кавецкий и др., 1975) использовалась ультразвуковая установка с электрической мощностью 2 кВт, работавшая на частоте 800 кГц и позволявшая получать ультразвуковые пучки с интенсивностью 15 и 100 Вт/см², с площадью сечения соответственно 10 и 1 см². При облучении подкожных опухолей животных: карциномы Герена, саркомы М-1 и саркомы-45 ультразвуком интенсивностью 10 Вт/см² при экспозиции 2 мин наблюдалось торможение роста опухолей соответственно на 94.5 и 59%. При интенсивности 40 Вт/см² торможение роста саркомы-45 повышалось до 93%. Однако во всех описанных случаях в ходе наблюдения (до 30—40 дней) животные погибали. При использовании фокусирующих излучателей (интенсивности в фокальной области от 300 до 1000 Вт/см²) наблюдалось торможение роста саркомы М-1 и гепатомы РС-1 соответственно на 26 и 37%. Другая из разработанных установок позволяла получать плоский ультразвуковой пучок интенсивностью 50 Вт/см²; рабочая частота составляла 900 кГц, мощность установки — 3 кВт, экспозиция — 4 с. После 1—5 озвучиваний саркомы-45 ее рост тормозился по сравнению с опухолями у контрольных животных. После восьми озвучиваний наблюдалось явное торможение роста опухолей, а через 1 мес у 80% животных опухоли полностью рассосались. Аналогичные результаты были получены и на кар-

циноме Герена. При воздействии на индуцированные подкожные опухоли также наблюдался противоопухолевый эффект, хотя и в меньшем проценте случаев (50%), чем при перевитых опухолях. Кроме подкожных облучались и глубоко расположенные опухоли, в частности внутримышечные (перевитая карцинома Брауна — Пирс) у кроликов и индуцированная рабдомиосаркома у крыс). При использовании ультразвука интенсивностью 50 Вт/см² не только не было замечено противоопухолевого эффекта, но в некоторых случаях наблюдалось усиление роста различных опухолей с последующим метастазированием во внутренние органы.

Получение высоких интенсивностей ультразвука, оказывающих разрушающее воздействие на опухоли, может быть осуществлено не только с помощью мощной аппаратуры, предназначенной для создания плоских ультразвуковых пучков высокой интенсивности, но и без больших энергетических затрат — при помощи фокусированного ультразвука. Если требуется облучать опухоли с большими поверхностью или объемом, то с помощью соответствующего координатного устройства фокусирующий излучатель можно перемещать относительно объекта облучения таким образом, чтобы последовательно облучить все участки опухоли.

Фокусированный ультразвук был применен группой японских исследователей (Katsumi et al., 1965; Tsuchida et al., 1966) в клинике для воздействия на злокачественные опухоли. Всего было облучено около 35 больных, как правило, с тяжелыми нарушениями (рецидивы опухолей мозга, опухоли кожи спины, метастатические опухоли легки, рак щитовидной железы, молочной железы и др. — всего 23 вида опухолей). Часть больных в дальнейшем была оперирована. В большинстве случаев ультразвуковое облучение применялось большим, у которых другие методы лечения оказались безуспешными. Использованы многократные (до 40 раз) облучения фокусированным ультразвуком с частотой 1 МГц при интенсивности в фокусе 300—1400 Вт/см²; длительность каждого облучения составляла 5 с. Было обнаружено, что ткани злокачественной опухоли разрушаются легче, чем нормальные. Гистологические исследования подтвердили отчетливый некроз клеток, хотя внешний вид опухоли менялся мало. Затем, по прошествии нескольких дней, опухоли, как правило, размягчались, их размеры постепенно уменьшались. Во всех случаях облучения не было замечено роста опухолей, ускорения метастазирования или других вредных последствий.

Фокусированный ультразвук применялся также для лечения больных, страдающих болезненными подкожными невромами (Ballantine et al., 1960). Облучались периферические нервы на расстоянии 1—3 мм от невромы при интенсивности в фокусе 1700 Вт/см², частоте ультразвука 2,7 МГц, длительности импульсов 0,14 с и частоте их повторения 1/3 Гц. Каждое воздействие состояло из трех пачек импульсов по три импульса в каждой; пачки были

разделены интервалом, равным 1 мин. В семи случаях из десяти боль была полностью снята, в трех — ослаблена. Причину снятия боли авторы работы видят в том, что в результате облучения фокусированным ультразвуком число нервных волокон, связанных с невромой, по-видимому, уменьшилось.

Из представленных выше экспериментальных результатов следует, что полученные различными исследователями данные о возможностях применения ультразвука высокой интенсивности (в том числе и фокусированного ультразвука) для разрушения опухолей противоречивы. Поэтому для вынесения окончательного суждения по поводу противоопухолевой эффективности мощного ультразвука необходимы дальнейшие исследования.

Глава 4. Фокусированный ультразвук и раздражение нервных структур

4.1. История вопроса

Наличие деструкции в тканях, вызванной фокусированным ультразвуком, определялось морфологическими методами, а прижизненно — по выпадению той или иной реакции, зависящей от функции разрушенной структуры, например развитию паралича конечности при поражении моторных ядер спинного мозга. Кроме того, могла быть использована эхолокация ультразвуковых разрушений (см. гл. 6.4). Авторы, применявшие ультразвук для создания очагов деструкции в мозге, не описывали случаев раздражения центральных нервных структур, тестируемого по электрическим реакциям в нервных клетках или проводящих путях, а также по какой-либо реакции эффекторного звена, например по сокращению мышцы или изменению ритма дыхания. Сужение или расширение зрачков при действии ультразвуком на регулирующие зрачковую реакцию ядра Эдингера—Вестфаля в головном мозге кошки (Ballantine et al., 1956) могло быть связано с функциональной блокадой ядер (подробнее см. гл. 4.6).

По поводу возможности вызвать распространяющееся возбуждение в нерве при действии на него ультразвука данные литературы противоречивы. Облучение седлищного нерва лягушки ультразвуком частотой 1 МГц в импульсном режиме вызывало сокращение икроножной мышцы (Gaillard, 1960). Однако в других исследованиях с использованием подобной методики в седлищном нерве не было получено распространяющегося возбуждения, также не достигнуто возбуждения и в одиночном нервном волокне (Макаров, Лонский, 1965; Лонский, 1968).

Неоднозначны данные и относительно возможности с помощью ультразвука вызвать раздражение рецепторных структур. При облучении ультразвуком частотой 1 МГц, интенсивностью до 100 Вт/см^2 в импульсном режиме одиночного рецептора растяжения появлялась спайковая активность в соответствующей веточке афферентного нерва лягушки (Макаров и др., 1964); при облучении кожи человека возникали сложные полимодальные ощущения (Макаров, 1973). Отдельную группу составляют исследования, показавшие возможность вызывать слуховые ощущения (высокий тон) в ответ на облучение ультразвуком тканей головы человека, осуществлявшиеся с помощью плоского излучателя. С увеличением

частоты ультразвука до 225 кГц высота слышимого тона не менялась; при еще более высокой частоте слуховые ощущения отсутствовали (Сагалович, 1964; Сагалович, Мелкумова, 1966). Пока не вполне ясно, появляется ли слуховое ощущение при непосредственном воздействии ультразвука на воспринимающие нервные структуры лабиринта или в результате каких-то преобразований стимула на пути к структурам. Фономен слухового восприятия ультразвука используется в диагностике нарушений слуха (Сагалович, Покрывалова, 1965; Батарплин и др., 1969; Рудницкий, 1973; Якубовский, 1974; Bryan, Nowell, 1974; Dieroff, Ertel, 1975).

Таким образом, к началу исследований, результаты которых рассматриваются в настоящей главе, не было сложившегося мнения о возможности вызвать раздражение различных нервных структур с помощью ультразвука.

В. А. Цукерман (1969) в теоретической работе предложил использовать импульсы (длительностью не более 1 мс) сходящихся ультразвуковых волн для локального раздражения нейронов живого мозга, полагая, что достижение функционального эффекта может быть осуществлено импульсами возрастающей интенсивности или увеличением числа импульсов одинаковой интенсивности, а воздействие вне фокальной области будет подпороговым и практически не повлияет на ткань мозга.

В стимулированных этой работой исследованиях, которые выполнялись под руководством Г. В. Гершуни, было решено первоначально воздействовать ультразвуком на рецепторные структуры, вероятно, более чувствительные, чем проводниковые или центральные клеточные. Объектами исследования стали: рука человека, тельца Пачини — одиночные механорецепторы, изолированные из брыжжейки кишечника кошки, — и ушной лабиринт травяной лягушки.

Параллельно с воздействием на рецепторные структуры была сделана попытка (совместно с В. П. Неверовым и Е. Е. Ицкановым) вызвать у кроликов двигательную реакцию глаз при действии фокусированным ультразвуком на центры в стволе мозга, ведущие появлением глазного нистагма. Частота ультразвука составляла 1.95 МГц, интенсивность в фокальной области достигала 3000 Вт/см^2 , длительность одиночных импульсов варьировала от 1 мс до 1 с, частота их следования в серии — от 0.2 до 15 Гц. Раздражающего воздействия, сопровождающегося нистагмом, вызвать не удалось. В то же время при одностороннем разрушении этих центров у животных появлялся нистагм, направленный в интактную сторону. Отрицательные результаты при попытках вызвать раздражение центральных нервных структур с помощью фокусированного ультразвука получены и другими авторами (Мухаметов и др., 1974).

Рука в качестве объекта исследования была выбрана не случайно. Кожа и глубокие ткани руки содержат в большом количестве разнообразные воспринимающие нервные структуры, адекватно реагирующие на различные стимулы.

ватными раздражителями которых являются механические, температурные, химические агенты (Miller et al., 1958; Сауна, 1968; Burgess, Perl, 1973). Восприимчивые нервные структуры в коже распределены неравномерно. Наибольшее их количество сосредоточено на кончиках пальцев и постепенно уменьшается по направлению к ладони и предплечью (Сергеев, 1963). Такое расположение дает возможность исследовать функцию как отдельных рецепторных структур, так и рецептивных полей. Немаловажное значение имел тот факт, что исследование на человеке позволяет использовать достаточно разработанную, особенно за последние годы, психофизическую методику (Бардин, 1976; Забродин, Лебедев, 1977). С одним и тем же испытуемым возможны многократные исследования, что весьма повышает достоверность результатов и облегчает их интерпретацию; наконец, рука удобна в том отношении, что позволяла воздействовать ультразвуком на глубокие рецепторные структуры в мышцах, надкостнице, суставах.

4.2. Общие методические особенности

Экспериментальные установки создавались на базе ультразвуковых генераторов, снабженных набором излучателей с различными резонансными частотами, и принципиально не отличались при работе с разными объектами. Часть установки для исследований на человеке показана на рис. 4.1. Общая для всех исследований блок-схема установки изображена на рис. 4.2. Элементы установки 1—8 необходимы для генерации, предъявления и регистрации стимула ультразвука; 9—12 — включают объект исследования и приспособления для фиксации объекта относительно фокальной области излучателя; 13—15 — дополнительная аппаратура, предназначенная для исследования кавитации (см. гл. 4.6).

Генераторы ультразвука подавали на излучатели напряжение, соответствующее резонансной частоте пьезоэлектрических пластин: 0.48, 0.67, 0.87, 1.95, 2.35, 2.47, 2.67 и 3.7 МГц. Сигнал с генератора (1) подавался сначала на усилитель мощности (2), а с него — на фокусирующий излучатель (3), рабочим элементом которого являлась пластинка из титаната бария, выполненная в виде части сферической оболочки (7). Съемный указатель фокуса (11) использовался для контроля расположения центра фокальной области. Координатное устройство (10) позволяло перемещать фокусирующий излучатель в трех взаимно перпендикулярных плоскостях относительно фиксированного объекта. Фокусирующий излучатель и объект — в данном случае рука (9) — помещались в ванну с дистиллированной водой (8). Рука в воде фиксировалась специальным устройством (12), представляющим собой отливку из силумина, изготавливаемую индивидуально для каждого испытуемого.

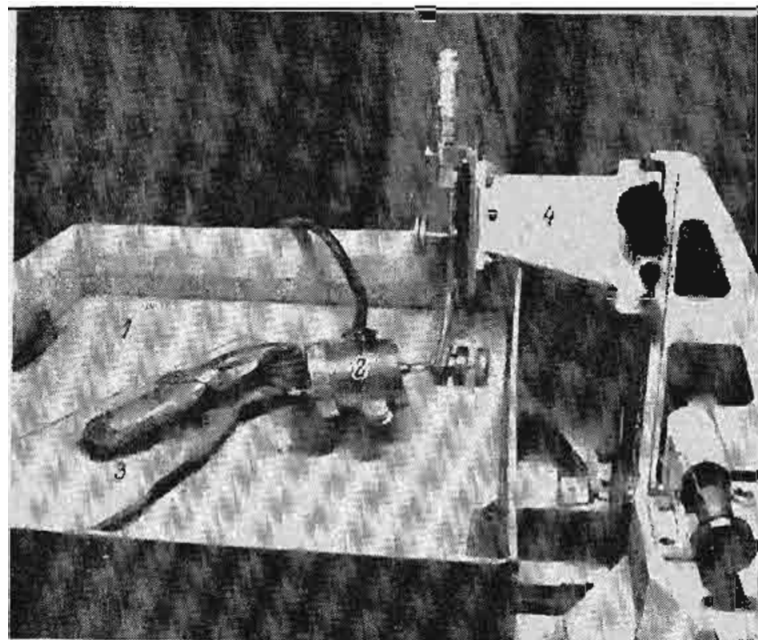


Рис. 4.1. Часть экспериментальной установки для исследований на человеке.
1 — ванна с водой; 2 — фокусирующий излучатель ультразвука; 3 — приспособление для фиксации руки испытуемого; 4 — координатное устройство.

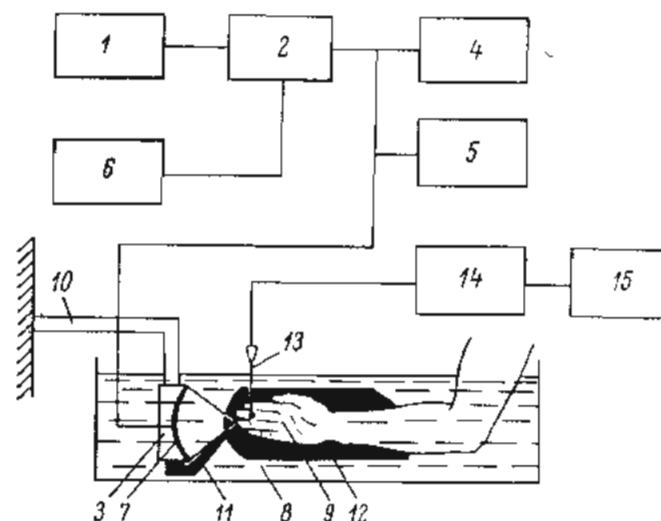


Рис. 4.2. Блок-схема установки для исследований раздражающего действия фокусированного ультразвука.

Объяснения в тексте.



Рис. 4.3. Рука с помеченными чувствительными точками, в которые направлялась фокальная область ультразвукового излучателя.

Испытуемыми были мужчины и женщины в возрасте от 23 до 45 лет. Для воздействия фокусированным ультразвуком произвольно выбирались точки на коже пальцев, ладони и предплечья. После предъявления ультразвукового стимула, по отчету испытуемых, в протоколе отмечалось отсутствие или наличие ощущения; описывалась субъективная характеристика ощущения, затем измерялись его пороги. Стимулы заданной длительности предъявлялись через разные промежутки времени с постепенным увеличением интенсивности от стимула к стимулу. Исследования прекращались сразу же после возникновения ощущения боли. Точки помечались на коже с помощью специального приспособления, а затем метки переносились на «карты» — фотографии рук, выполненные в натуральную величину (рис. 4.3). «Карты» позволяли осуществлять многократные воздействия ультразвуком на одну и ту же точку.

4.3. Раздражение кожных воспринимающих нервных структур

В коже руки расположены рецепторные и проводниковые структуры, являющиеся периферическим звеном систем, связанных с ощущениями: тактильными, температурными, болевыми, щекотки и зуда. Сведения о функции и строении многочисленных рецепторов разноречивы. Так, некоторые ощущения, например тепла или боли, связывают со свободными нервными окончанием; последние по строению иногда отождествляются с одиночными волокнами нервов (Miller et al., 1960).

При использовании ультразвука не всегда известно, с какими именно структурами, рецепторными или проводниковыми, совмещается фокальная область. В тех случаях, когда нельзя точно указать, на что действует ультразвук, употребляется термин «воспринимающие нервные структуры», объединяющий как рецепторы, так и периферические афферентные терминалы до их группировки в чувствительном нерве.

С конца XIX столетия известно, что кожа воспринимает раздражители не всей поверхностью, а в определенных чувствительных точках (Blix, 1884, 1885). Стимулы ультразвука вызывают ощущение при действии в те же точки (Гаврилов и др., 1972, 1976; Цирульников, 1977). Связь ощущения с чувствительными точками особенно явно выступает на коже предплечья, где точки и соответствующие им воспринимающие нервные структуры расположены достаточно редко (Сергеев, 1963). Именно здесь встречаются «слепые» точки; при воздействии на них даже разрушающим ткань ультразвуком какие-либо ощущения отсутствуют. Эти данные свидетельствуют о том, что стимулы ультразвука активируют прежде всего воспринимающие нервные структуры, а не чувствительные нервы (Гаврилов и др., 1976).

При направлении фокальной области в чувствительные точки на коже руки можно вызвать практически все известные ощущения, возникающие в естественных условиях при разнообразных воздействиях на кожу: тактильные, тепла, холода, боли, щекотки и зуда (Гаврилов и др., 1972). При стимуляции некоторых точек, увеличивая интенсивность ультразвука, можно вызвать сначала тактильные, затем температурные и, наконец, болевые ощущения. При стимуляции других точек в аналогичных условиях возникают ощущения лишь одной или двух модальностей, например только тактильные, тактильные и температурные и т. д.

Ощущения, которые были отнесены к группе тактильных, неоднозначны по характеристике, даваемой им человеком. Испытуемые описывают ощущения как «разрыв падающей капли воды», «прикосновение маленькой мягкой кисточки», «легчайший толчок» и др. С увеличением интенсивности ультразвука первоначально ощущавшееся «прикосновение маленькой кисточки» могло смениться «разрывом падающей капли» и т. д. Однако ощущения, отнесенные к группе тактильных, как бы их не описывали, прекрасно отличались испытуемыми от других ощущений, не тактильных: температурных, боли, щекотки, зуда, а потому и были выделены в самостоятельную группу. Пока нет убедительных данных о том, имеются ли в этой группе ощущения разных модальностей или субъективные отличия тактильных ощущений одного от другого связаны с иными причинами.

В табл. 4.1 указаны минимальные интенсивности стимулов ультразвука (I), вызывавших тактильные ощущения у одного из двух испытуемых при расположении центра фокальной области излучателя на коже пальца. Пороги практически не меняются

Таблица 4.1

Пороги тактильных ощущений при действии ультразвука на кожу пальцев (частота ультразвука 2.67 МГц)

Испы- туемый	Темпера- тура воды, °C	Длитель- ность сти- мула, мс	I, Вт/см ²	Испы- туемый	Темпера- тура, °C	Длитель- ность сти- мула, мс	I, Вт/см ²
1-й	30	1	208±28	2-й	35	1	210±31
		10	214±30			10	200±10
		100	240±40			100	210±14
2-й	30	1	240±33	1-й	40	1	160±15
		10	260±23			10	160±15
		100	250±30			100	203±29
1-й	35	1	196±22	2-й	40	1	200±16
		10	213±18			10	197±18
		100	225±54			100	193±19

с увеличением длительности стимулов (t) от 1 до 100 мс и снижаются с повышением температуры воды, в которую погружена рука. Было отмечено, что пороги тактильных ощущений возрастают с перемещением центра фокальной области по коже от пальцев к предплечью. При направлении центра фокальной области под кожу пороги также увеличивались. Когда вся фокальная область оказывалась под кожей, тактильные ощущения пропадали. Однако если центр фокальной области направлялся на кожу противоположной поверхности руки, например через мягкие ткани в промежутке между большим и указательным пальцами, тактильные ощущения возникали опять, но с более высокими порогами и локализовывались испытуемыми в месте проекции центра фокальной области.

При действии стимулов длительнее 100 мс пороговые тактильные ощущения возникали в ответ на начало и конец стимула. Например, в ответ на пороговый стимул 400 мс возникали такие же двойные ощущения, как на действие двух пороговых стимулов по 10 мс, отставленных друг от друга на 380 мс.

Если увеличивать интенсивность стимулов, то к тактильному ощущению может присоединиться ощущение щекотки, затем тепла или холода. В некоторых чувствительных точках температурные ощущения возникали без тактильных. Сразу после предъявления стимула температурное ощущение проецируется испытуемым в чувствительную точку, где расположен центр фокальной области, а затем — вокруг этой точки и проксимально. Например, ощущение холода, вызванное при действии ультразвуком в чувствительную точку на коже пальца, может распространиться на ладонь и даже на предплечье.

В результате проведенных исследований выяснено, что модальность температурного ощущения, возникающего при действии

фокусированного ультразвука, зависит от температуры воды, в которую погружена рука. После того как температура воды перестает ощущаться испытуемым (адаптация), в ответ на стимулы ультразвука длительностью 1 и 10 мс при температуре воды 30° С возникает преимущественно ощущение холода. При температуре воды 35° С может появиться ощущение холода или тепла; при температуре воды 40—45° С — почти исключительно ощущение тепла (Гаврилов и др., 1974; Цирульников, Ицканов, 1975, 1976).

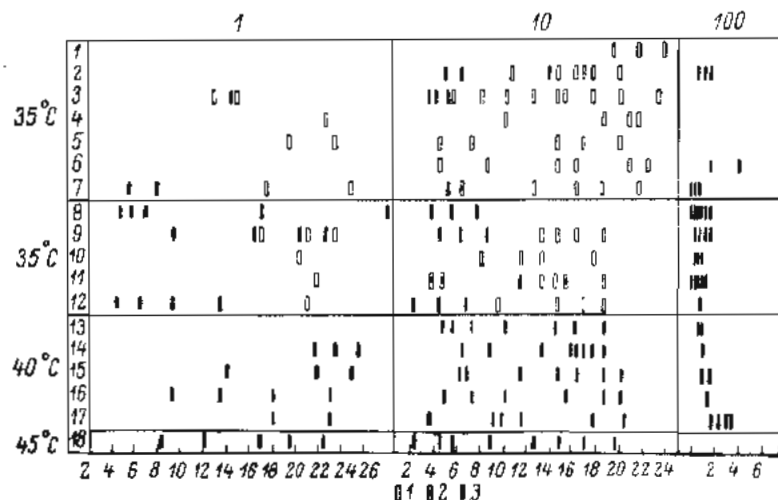


Рис. 4.4. Изменение модальности ощущений при действии фокусированным ультразвуком на одну и ту же чувствительную точку указательного пальца в зависимости от температуры воды, в которую погружена рука.

Цифры наверху — длительность воздействия ультразвуком с частотой 2.67 МГц, мс; внизу — интенсивность ультразвука в фокальной области, Вт/см² × 10²; слева — температура воды в ванне (°C) и номер опыта. 1 — ощущение холода; 2 — ощущение тепла, сменяющееся ощущением холода; 3 — ощущение тепла.

Указанную зависимость иллюстрирует рис. 4.4. Исследования с помощью точечных температурных и механических раздражителей показали ту же закономерность появления температурных ощущений при действии на чувствительные точки в зависимости от температуры окружающей среды (Цирульников, 1977).

Результаты исследований с фокусированным ультразвуком позволили обосновать гипотезу, согласно которой одни и те же воспринимающие нервные структуры являются ответственными за ощущения тепла и холода. Появление того или другого ощущения зависит от соотношения внутренней температуры тела и температуры окружающей среды (Цирульников, 1977).

Если продолжать увеличивать интенсивность стимулов ультразвука, то при действии на определенные чувствительные точки возникает ощущение боли. Ощущение зуда иногда предшествует

пороговому ощущению боли, иногда возникает после него (в последствии). Болевое ощущение в коже напоминает боль от укола иглой со жгучим оттенком; оно проецируется испытуемым очень локально, в точку воздействия, и при пороговых интенсивностях стимула не иррадирует. Боль в коже можно вызвать изолированно от других ощущений, но чаще в сочетании с тактильными ощущениями: сначала появляется тактильное, за ним — боль.

У двух испытуемых в точках на коже подушечек пальцев определялись пороги болевых ощущений (частота ультразвука 2.67 МГц, длительность стимулов 100 мс). Опыты ставились на протяжении нескольких месяцев, причем ощущение боли в каждой обследованной точке вызывалось только по одному разу в день. Поставлены три серии опытов соответственно температуре воды, в которую погружалась рука, — 30, 35 и 40° С. У каждого испытуемого произведено более 50 измерений болевых порогов. В этих опытах боль, как правило, сочеталась с тактильными ощущениями. Время от возникновения тактильного ощущения до появления боли составляло 0.2—0.4 с, тогда как время появления ощущений тепла в сочетаниях, в которых за тактильным ощущением следует тепло, колебалось в пределах 0.2—0.8 с. Пороговые болевые ощущения характеризовались последствием до 1—2 мин. Пороги в разных точках мало отличались по величине, не более чем пороги в одной точке при исследовании в разные дни.

В табл. 4.2 приведены средние значения порогов ощущения боли у двух испытуемых при различной температуре воды в ванне. Видно, что пороги ощущений боли у обоих испытуемых мало зависят от температуры воды в ванне. Пороговым ощущениям соответствуют значительные приращения температуры в фокальной области ΔT , достигающие 18—19° С.

Таблица 4.2

Пороги ощущений боли при действии ультразвука на кожу пальцев (частота ультразвука 2.67 МГц)

Испытуемый	Температура воды, °С	I , Вт/см ²	Δ , мм	ΔT , °С
1-й	30	1700 ± 800	0.29	18
2-й	30	1800 ± 350	0.30	19
1-й	35	1600 ± 300	0.28	17
2-й	35	1000 ± 160	0.22	10
1-й	40	1500 ± 220	0.27	16
2-й	40	1400 ± 220	0.26	14

По данным литературы, рецепция боли относится к функции так называемых свободных нервных окончаний (Somjen, 1972). Им же приписывается участие и в температурной рецепции. Те же это окончания или другие? Наиболее распространенный

взгляд, восходящий к воззрениям Фрея, предполагает их морфологические и функциональные различия (Andres, von Düring, 1973; Konietzky, Hensel, 1975). Между тем исследования с фокусированным ультразвуком показали, что при стимуляции температурных чувствительных точек можно кроме температурного получить также ощущение боли. Эта боль по характеру ощущения не отличается от вызванной без предшествовавших температурных ощущений. Время от появления тактильных ощущений до возникновения ощущения боли меньше соответствующего времени до появления температурных ощущений. Не является ли этот факт отражением общей физиологической закономерности, по которой с увеличением интенсивности стимула уменьшается скрытый период ответной реакции? Приведенные данные и поставленные вопросы дают пищу для размышлений и планирования опытов с целью выяснить, могут ли одни и те же структуры участвовать в температурной и болевой рецепции.

Из табл. 4.2 следует также (и это характерно для всех испытуемых), что различия порогов ощущения боли по интенсивности I и по амплитуде смещения среды в фокальной области Δ у разных людей несущественны и не отличаются от индивидуальных колебаний при повторных измерениях. Следовательно, так называемая повышенная индивидуальная чувствительность к боли не должна быть связана с различиями в болевой рецепции, а может быть отнесена к функции центральных отделов нервной системы.

4.4. Раздражение глубинных воспринимающих нервных структур

Если фокальную область спроецировать в мягкие ткани под кожей, на кость или в сустав, можно вызвать только боль, но не какие-либо другие ощущения (иногда при околопороговых стимулах испытуемые квалифицировали ощущения как «предболевые» или «неприятные тактильные»). В зависимости от места расположения фокальной области ощущения боли различались по величине пороговой интенсивности ультразвука, по площади иррадиации и степени неприятности (Гаврилов и др., 1973б, 1976). Ощущения боли, вызванные при локализации фокальной области в глубинных тканях, по сравнению с ощущением боли в коже, оценивались как «более неприятное», «значительно более неприятное» и «самое неприятное». Для изучения болевых ощущений, связанных с определенным видом ткани, выбирались подходящие участки руки. Например, для получения ощущения боли при действии ультразвука на мягкие ткани фокальную область излучателя направляли под кожу в промежутке между большим и указательным пальцами. Зная размеры фокальной области, можно было выбрать такую глубину «погружения», при которой вся фокальная область или по крайней мере та ее часть, где реализуются максимальные интенсивности ультразвука, находится в мягких тканях. В результате можно было получить ощущение в «чистом виде»,

изолированно от болевых ощущений, связанных с действием стимула на кости и суставы.

У всех обследованных в зависимости от локализации фокальной области было выделено три типа глубинных болевых ощущений (четыре с рассмотренным выше ощущением боли в коже).

1. **Фокальная область в мягких тканях.** Ощущение боли в глубине менее локализовано, чем боль в коже, незначительно иррадирует вокруг точки воздействия, не имеет в отличие от боли в коже жгучего оттенка, «более неприятное». Ощущения отличаются в разных областях, например на ладони и предплечье, или в разных участках одной области. Поэтому можно предполагать, что они связаны с разными воспринимающими структурами (в мышцах, фасциях, сухожилиях и т. д.).

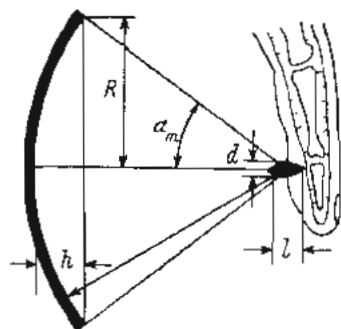


Рис. 4.5. Фокальная область излучателя в тканях кончика пальца (схема).

R — радиус излучателя; h — глубина; α_m — угол раскрытия; d и l — диаметр и длина фокальной области.

2. **Фокальная область сфокусирована на кость.** Ощущение еще менее локализовано, «значительно более неприятное», быстро иррадирует на большом протяжении по кости и вновь концентрируется в области раздражения. Ощущение, вероятно, связано с раздражением воспринимающих нервных структур надкостницы, так как из клинической практики известно, что воздействие непосредственно на костную ткань не вызывает боли.

3. **Фокальная область направлена в сустав.** По оценке испытуемых, характер ощущений близок к «боли в кости», ощущение также быстро иррадирует, но только в пределах сустава и вновь концентрируется в месте раздражения. Такое ощущение обозначалось как «самое неприятное».

Виды боли не зависели от частоты ультразвука. Если фокальная область направлялась только в ткань одного вида, возникало какое-либо одно из указанных ощущений. Если же область захватывала несколько видов тканей, как могло быть, например, на кончике пальца (рис. 4.5), возникали смешанные болевые ощущения. После того как испытуемые знакомились с каждым видом боли в отдельности, они могли безошибочно по характеру ощущения отличить один вид боли от другого, а при возникновении смешанного болевого ощущения могли в ряде случаев указать, из каких отдельных видов оно состоит.

В табл. 4.3 даны минимальные интенсивности стимулов ультразвука, вызывавших ощущение боли у одного из двух испытуемых. Температура воды в ванне поддерживалась около 35° С. Видно, что пороговые значения интенсивности ультразвука зависят от

Пороги ощущения боли при различной локализации центра фокальной области, разной частоте ультразвука (f) и разной длительности импульсов (t) (по: Газрилов и др., 1976)

Таблица 4.3

Локализация центра фокальной области	При $t = 1$ мс и f , МГц		При $t = 10$ мс и f , МГц		При $t = 100$ мс и f , МГц	
	0,48	0,887	0,48	0,887	0,48	0,887
Кожа:						
ладонь	14	140	42	100	13	80
предплечье	100	680	50	140	45	440
большого пальца	700	—	65	—	43	340
Мягкие ткани:						
ладонь	120	400	28	400	14	80
предплечье	27	820	42	17 000	42	220
большого пальца	225	—	120	—	350	1880
Кость:						
ладонь	12	380	13	420	13	60
предплечье	90	160	60	—	590	—
большого пальца	42	36	28	80	130	—
Сустав:						
концевой фаланги среднего пальца	—	—	—	—	—	—
большого пальца	200	18 800	440	—	—	—
Кожа:						
ладонь	0,14	0,24	0,13	0,21	0,14	0,17
предплечье	0,17	0,54	0,27	0,24	0,25	0,17
большого пальца	0,99	—	0,30	—	0,14	0,10
Мягкие ткани:						
ладонь	0,41	0,20	0,20	0,24	0,14	0,18
предплечье	0,20	0,60	0,24	0,77	0,24	0,30
большого пальца	0,56	—	0,41	—	0,70	0,24

I , Вт/см²

A , мм

Таблица 4.3 (продолжение)

Локализация центра фокальной области	При $t = 1$ ме и f , МГц		При $t = 10$ ме и f , МГц		При $t = 100$ ме и f , МГц	
	0.48	0.887	2.67	0.48	0.887	2.67
Кость:						
палец	0.13	0.40		0.14	0.23	
ладонь	0.36	0.26	0.86	0.29	—	0.75
Сустав концевой фаланги				0.20	0.18	0.38
среднего пальца	0.13	0.42	0.38			
Пястно-фаланговый сустав				0.44		0.79
большого пальца	0.53		0.98			
$\Delta T, ^\circ C$						
Кожа:						
палец	3.35.10 ⁻⁴	6.02.10 ⁻³	1.16	2.87.10 ⁻³	4.3.10 ⁻³	4.65
ладонь	3.8.10 ⁻³	2.93.10 ⁻²	2.19	1.2.10 ⁻²	6.02.10 ⁻³	3.87
предплечье	1.67.10 ⁻²	—	—	0.17	—	14.71
Мышце ткани:						
палец	2.88.10 ⁻³	4.3.10 ⁻³	1.73	6.69.10 ⁻³	4.3.10 ⁻²	2.84
ладонь	0.45.10 ⁻⁴	2.53.10 ⁻²	2.19	1.0.10 ⁻²	0.59	—
предплечье	5.37.10 ⁻³	—	—	2.87.10 ⁻²	—	—
Кость:						
палец	2.87.10 ⁻⁴	1.63.10 ⁻²	1.94	3.40.10 ⁻³	5.16.10 ⁻³	14.98
ладонь	2.15.10 ⁻³	6.9.10 ⁻³	0.39	1.43.10 ⁻²	—	—
Сустав концевой фаланги				6.7.10 ⁻³	3.44.10 ⁻³	3.87
среднего пальца	2.87.10 ⁻⁴	1.55.10 ⁻²	2.43			16.79
Пястно-фаланговый сустав				3.35.10 ⁻²		
большого пальца	4.78.10 ⁻³	3.35.10 ⁻²				

Примечание. Титре — отсутствие болевого ощущения при максимальной интенсивности ультразвукового стимула.

его частоты, длительности стимулов, вида облучаемой ткани и части руки, в которую направлялась фокальная область. С увеличением частоты ультразвука пороговые значения интенсивности возрастали. При удлинении стимулов от 1 до 100 мс пороги боли всех видов снижались. Каждому виду ткани соответствуют свои пороги боли, причем они имеют тенденцию к снижению от кожной боли к суставной. Вне зависимости от ткани, в которую проецировалась фокальная область, пороги всех видов болевых ощущений возрастали при перемещении фокуса в проксимальном направлении, т. е. от пальцев к предплечью.

По найденным экспериментальным значениям пороговой интенсивности можно рассчитать значения других параметров ультразвука, характеризующих его распространение в среде. Как видно из табл. 4.3, при изменении частоты ультразвука значения его интенсивности и приращения температуры в фокальной области, соответствующие пороговым болевым ощущениям, варьируют иногда в пределах нескольких порядков. Величины амплитуды знакопеременного смещения среды в фокальной области в тех же условиях отличаются незначительно.

Полученные данные ведут к лучшему пониманию сущности известных в клинике так называемых первичной и вторичной боли. Первичная боль — поверхностная, локализованная. Ее пороги ниже порогов вторичной боли. Считается, что она связана с эпикритической чувствительностью. Вторичная боль значительно неприятнее первичной, разлитая, с более высокими порогами. Будучи вызванной, она сразу становится интенсивной и широко иррадирует. Полагают, что эта боль связана с протопатической чувствительностью (Beesher, 1957).

В опытах с применением фокусированного ультразвука испытуемые различали отдельные виды боли. В естественных условиях человек, как правило, сделать этого не может. Из жизненного опыта ему чаще всего знакома только кожная и недифференцированная глубинная боль. Однако если, например, при оперативном вмешательстве человек испытал брюшинную или плевральную боль, то в дальнейшем он прекрасно распознает соответствующую боль в случаях брюшинной или плевральной патологии.

Основываясь на приведенной выше характеристике разных видов боли, первичную боль можно отождествить с кожной, а вторичную рассматривать как смешанную, складывающуюся из ощущений глубинной боли разных видов. Указанному пониманию первичной и вторичной боли противоречит тот факт, что первичная боль имеет более низкие пороги по сравнению со вторичной, в то время как пороги кожной боли выше, чем пороги глубинных видов. Однако это противоречие кажущееся. Дело в том, что в естественных условиях точно измерить пороги вторичной боли не удастся, так как мешает кожный покров и появление первичной боли при его повреждении. В тех случаях, когда первичная боль отсутствует, например при некротическом поражении кожи,

трудно установить истинные пороги вторичной боли, так как стимул действует на глубинные ткани через пораженную кожу. Исследования с применением фокусированного ультразвука позволяют выявить истинные пороги глубинных видов боли, и они оказываются выше порогов кожной боли.

Известно, что разрушающее действие фокусированного ультразвука может быть связано с развитием в тканях кавитации (см. гл. 3.4). В специально поставленных опытах не удалось определить зависимости появления пороговых ощущений боли от возникновения кавитации. При действии стимулами ультразвука на одну и ту же чувствительную точку пороговое болевое ощущение можно было вызвать неограниченное число раз. Следовательно, его появление сигнализирует не о разрушении ткани, а о возможности разрушения, например, при повторном воздействии стимулов с увеличившейся интенсивностью. Это заключение дает основание не согласиться с распространенной точкой зрения о том, что появление боли является показателем разрушения структуры (Hall, 1953; Beecher, 1957; Somjen, 1972), и позволяет считать пороговое болевое ощущение сигналом опасности, предупреждающим о возможности последующего разрушения.

Данные о небольших различиях порогов боли у разных испытуемых (Гаврилов и др., 1976), свидетельствующие о независимости так называемой повышенной индивидуальной болевой чувствительности от величины болевых порогов, открывают возможность клинического изучения изменений порогов боли при разных видах патологии. Это целесообразно, например, для диагностики различных заболеваний или для наблюдения за ходом процессов заживления (см. гл. 5.3).

Из вышесказанного следует, что при действии фокусированного ультразвука на руку человека выявлено четыре вида ощущений боли (включая кожную боль). Однако вполне вероятно, что на самом деле видов боли значительно больше. Уже упоминались специфические брюшинная и плевральная боли, известные зубная и ушная боль, которые в свою очередь могут состоять из отдельных видов. Например, человек хорошо отличает боль при заболеваниях пульпы зуба от боли при заболеваниях парадонта, причем это различие основано главным образом на характере ощущений, а не на локализации боли. Можно предполагать существование характерной органной боли, например почечной, печеночной, панкреатической и т. д. Вопрос о разных видах боли изучен пока явно недостаточно, но может представить существенный интерес как в теоретическом отношении, так и для клиники.

4.5. Раздражающее действие на рецепторные структуры животных

Психофизические исследования обычно показывают, какая сенсорная система участвует в ответной реакции на раздражитель, и позволяют изучать некоторые функциональные характеристики

системы. В электрофизиологических исследованиях появляется возможность изучения функций разных отделов сенсорной системы: от рецепторного звена до проекционных зон коры головного мозга.

В проведенных электрофизиологических исследованиях показано, что фокусированный ультразвук может быть успешно использован как раздражитель различных рецепторных структур (Гаврилов и др., 1974, 1975а, 1975б, 1976). За последние годы более детально изучены тельца Пачини, относящиеся к так называемым механорецепторам (Ильинский, 1975). Широко применялась методика раздражения одиночных телец, полученных из брыжеек и кишечника кошки. При использовании в качестве раздражителя фокусированного ультразвука ставилась задача вызвать электрическую ответную реакцию тельца Пачини и сравнить ее с электрической реакцией в ответ на действие адекватного, механического раздражителя. Известно, что появление тактильного ощущения связывается с функцией быстро адаптирующихся рецепторов кожи, обладающих высокой чувствительностью. К таким рецепторам относятся и тельца Пачини, расположенные в коже (Lindblom, Lund, 1966; Frisina, Gescheider, 1977). Психофизические опыты не могли дать определенного ответа на вопрос, действует ли ультразвук на рецептор, или ощущение связано с раздражением афферентных терминалей. Кроме того, было неясно, воздействует ли ультразвуковой стимул на воспринимающие нервные структуры непосредственно, или ткани вокруг структур выполняют роль преобразователя стимула.

При облучении изолированных телец Пачини кошки фокусированным ультразвуком частотой 0.48 МГц, стимулами длительностью 0.1—1 мс были зарегистрированы рецепторные потенциалы и спайковая активность с теми же характеристиками, что и соответствующие ответы на действие адекватного механического стимула. При длительности ультразвукового стимула 1 мс пороги возникновения спайковой активности, рассчитанные по величине амплитуды знакопеременного смещения среды в фокальной области излучателя, составили 0.02—0.06 мкм. Указанные результаты согласуются с данными литературы о том, что величина механического стимула, вызывающего появление импульсной активности изолированных телец Пачини, составляет сотые доли микрометра (Loewenstein, 1965). Пороги тактильного ощущения на действие ультразвукового стимула составили 0.09—0.11 мкм (Гаврилов и др., 1976). Сравнение величин порогов с учетом различий объектов и методики исследования не противоречат точке зрения об участии структур типа телец Пачини в тактильной рецепции у человека.

К механорецепторам относятся также слуховые рецепторы, образующие в отличие от одиночных телец Пачини функционально объединенный прибор — орган чувств. Исследование слухового прибора с помощью фокусированного ультразвука давало воз-

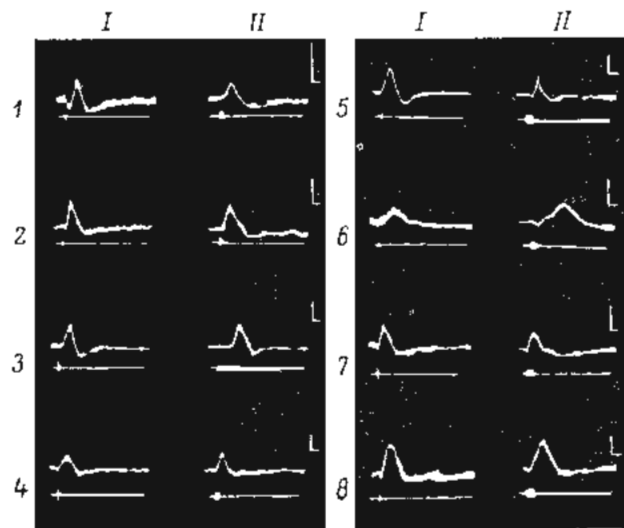


Рис. 4.6. Примеры ответов на ультразвуковые и звуковые стимулы (по: Гаврилов и др., 1975а).

I — ответы на стимулы ультразвука длительностью 1 мс; *II* — ответы на звуковые стимулы оптимальной частоты длительностью 20 мс. Интенсивность ультразвукового и звукового стимулов 20 дБ над порогом. 1—8 — номера животных. Калибровка — 100 мкВ, 25 мс.

возможность изучать как механизм действия ультразвука, так и функцию слухового органа. Удачным объектом для таких исследований оказалась травяная лягушка, поскольку ультразвуковое воздействие могло осуществляться в воде — оптимальной среде для распространения ультразвука: потери энергии при прохождении ультразвука через лабиринтную капсулу не должны были оказаться значительными, так как лабиринтная капсула у этого вида лягушек тонка.

Стимулы ультразвука частотой 0.48 МГц разной длительности предъявлялись с помощью излучателя, фокальная область которого была длиной 34 мм и диаметром 6.4 мм. Размеры фокальной области превышали величину лабиринтной капсулы, что облегчало их совмещение. В ответ на ультразвуковую стимуляцию лабиринта была зарегистрирована электрическая активность в слуховой области среднего мозга. Во всех опытах при наличии ответной реакции на звук были зарегистрированы ответы на ультразвуковые стимулы. Для того чтобы сравнить те и другие ответы, определялись пороги возникновения вызванного потенциала (минимальная интенсивность ультразвукового стимула, при которой появлялась ответная реакция); зависимость порогов от длительности стимулов; зависимость амплитуды и скрытого периода ответной реакции от интенсивности ультразвука; интервалы вре-

мени появления ответа и восстановления его амплитуды на второй стимул при их парном предъявлении. Исследовались также ответы на комбинации ультразвуковых и звуковых стимулов (Гаврилов и др., 1975а, 1975б).

В результате исследований было установлено сходство ответов на звуковой и ультразвуковой стимулы (рис. 4.6). При разрушении ушных лабиринтов или перемещении регистрирующего ответную реакцию электрода в неслуховые области мозга ответы на оба вида стимулов исчезали.

4.6. Воздействие на слуховой лабиринт человека

Опыты, показавшие, что фокусированный ультразвук может вызывать раздражение ушного лабиринта животного, явились основанием для попыток воздействовать фокусированным ультразвуком на ушной лабиринт человека. В гл. 5.2 этот вопрос рассмотрен применительно к клинике. Здесь же получат освещение методическая сторона исследований и результаты у здоровых людей.

Если фокальную область излучателя проецировать в слуховой лабиринт человека, то стимулами ультразвука длительностью 1 мс можно вызвать слуховые ощущения типа щелчков (Гаврилов и др., 1975б). Напомним, что речь идет об ультразвуке с частотой значительно выше 22.5 кГц, не вызывающем у человека ощущений, подобных феномену «слухового восприятия» ультразвука (Сагалович, Мелкумова, 1966). При небольших перемещениях фокальной области относительно ушного лабиринта изменялась громкость слышимого щелчка. Если фокальная область смещалась в сторону от лабиринта, слуховое ощущение при аналогичном воздействии не возникало или появлялось со значительно более высокими порогами. При «слуховом восприятии» ультразвука излучатель непосредственно контактирует с тканями тела. Его можно прикладывать к различным участкам головы, шеи, туловища с получением того же ощущения высокого тона (Rumfrey, 1950; Timm, 1950; Сагалович, 1964; Bryan, Nowell, 1974). Указанные отличия позволяют думать о разном механизме воздействия в этих случаях (Гаврилов и др., 1975б, 1976).

Слуховой рецепторный прибор человека заключен в пирамиду височной кости. Пирамида содержит так называемый костный лабиринт. Внутри последнего находится перепончатый лабиринт, представляющий собой как бы слепок костного и повторяющий его строение. Он состоит из группы протоков и полостей, заполненных лабиринтными жидкостями и заключающих скопления специализированных рецепторных клеток и соединительнотканых структур (Золотко, 1964; Anson et al., 1968; Fleischner, 1973). На пути к лабиринту отсутствуют плоские костные поверхности, перпендикулярные фронту распространения волны ультразвука. Кроме того, встречаются воздушные полости, например наруж-

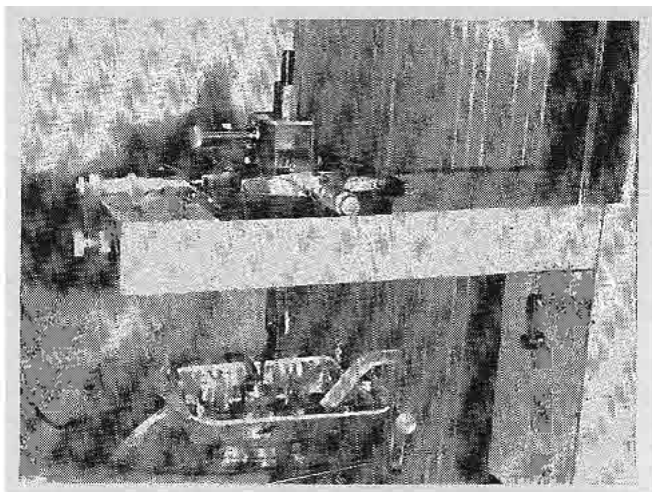


Рис. 4.7. Координатная система для направления фокальной области излучателя в ушной лабиринт человека.
Объяснения в тексте.

ный слуховой проход, среднее ухо и др., в которых ультразвук значительно затухает. Поэтому важной задачей для воздействия с меньшими потерями ультразвука было найти наилучшую проекционную точку на коже. Наиболее анатомически оптимальной оказалась точка, расположенная на середине расстояния между задне-верхней границей челюстного сустава и вершиной угла, образованного передней и верхней стенками наружного слухового прохода. Фокальная область совмещалась с указанной точкой, а затем излучатель приближался к голове: при этом ось излучателя шла параллельно оси наружного слухового прохода.

Первоначально применялся излучатель, подобный изображенному на рис. 1.10. 2. Усеченный металлический конус, надетый на излучатель, заполнялся дистиллированной водой. Контакт с кожей головы осуществлялся через полиэтиленовую пленку, закрывавшую отверстие конуса. Пленка соприкасалась с кожей через прослойку вазелина. В дальнейшем вместо описанного излучателя, оснащенного конусом, использовалась специально сконструированная координатная система (рис. 4.7). Ультразвуковой фокусирующий излучатель свободно перемещался в заполненном дистиллированной водой полиэтиленовом мешке. Мешок через вазелиновую прослойку контактировал с кожей головы исследуемого и в отличие от конуса не был механически связан с излучателем. Это давало возможность перемещать излучатель без изменения контакта мешка с кожей, т. е. сохраняя одинаковые условия для распространения ультразвука в системе мешок — кожа. Непрерывное воздействие ультразвуком с частотой выше

225 кГц (от 0.48 до 3.7 МГц) не вызывало каких-либо слуховых ощущений. Импульсное воздействие сопровождалось указанными ощущениями щелчков. Когда импульсы длительностью 0.1—1 мс предъявлялись с частотой 50—1000 Гц, человек слышал звук, высота которого соответствовала частоте повторения импульсов.

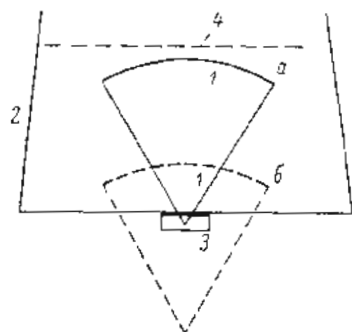
При использовании фокусированного ультразвука, модулированного по амплитуде синусоидальным сигналом, у исследуемых возникало ощущение тона, соответствующего по высоте частоте модуляции. Громкость тона возрастала с увеличением коэффициента модуляции (Гаврилов и др., 1977). В случаях, когда фокусированный ультразвук модулировался сигналами более сложной формы, например речью или музыкой, человек слышал соответственно речь и музыку.

При модуляции ультразвука чистыми тонами можно было по аналогии с аудиограммой определить пороги ощущения для разных частот модуляции. Оказалось, что величина порога, как и при импульсном воздействии, мало зависит от изменения глубины «погружения» фокальной области по отношению к описанной выше проекционной точке, но существенно возрастает при смещении в сторону от лабиринта акустической оси излучателя. Таким образом, существенное значение имеет направленность ультразвукового пучка на ушной лабиринт. Этот вывод подтвердился опытами с использованием плоского излучателя диаметром около 1 см, контактировавшего с кожей в области проекционной точки. При этом можно было получить все те же ощущения, но лишь в случае, когда ось ультразвукового пучка направлялась на лабиринт. Если такой излучатель прикладывали, например, ко лбу, пороги ощущения резко возрастали или ощущение вообще не возникало. Вывод о значении направленности оси ультразвукового пучка на лабиринт также подтверждается следующим очень простым, но демонстративным опытом.

Описанным выше способом, т. е. проецируя фокальную область ультразвука на лабиринт, определяли порог слухового ощущения при какой-либо частоте модуляции. Одновременно, приставив фонендоскоп к голове испытуемого, слушали распространяющийся по кости звук. С помощью фонендоскопа можно было услышать распространяющийся по голове тон модуляции лишь при интенсивности фокусированного ультразвука, превышающей для испытуемого пороговую на 50 дБ и более. Если такую же процедуру повторить, заменив ультразвуковой излучатель обычным аудиометрическим костным телефоном, прижимаемым впереди козелка уха, то с помощью фонендоскопа можно также услышать тон от головы испытуемого. Однако в этом случае тон будет слышен уже при интенсивностях звука, подпороговых для испытуемого. Из опыта следует, что низкая частота (частота модуляции), слышимая испытуемым при действии амплитудно-модулированного ультразвука, распространяется направленно к лабиринту, а звук

той же низкой частоты, поданный костным телефоном, распространяется по всей голове.

Напомним, что при разной глубине погружения фокальной области из проекционной точки у козелка уха пороги слышимых частот модуляции практически не менялись (глубина погружения до 30 мм). Если фокальная область проецировалась глубже, пороги незначительно возрастали. При погружении на 30 мм площадь кожной поверхности, через которую проходит ультразвуковая энергия, составляет около 7 см^2 (излучатель с резонансной частотой 2.47 МГц, диаметром и фокусным расстоянием 70 мм). Это немногим больше 5-копеечной монеты. При погружении на



40 мм соответствующая площадь составляет уже около 13 см^2 . В этом случае труднее обеспечить хороший акустический контакт по всей пло-

Рис. 4.8. Схема опытов с помощью фонендоскопа.

а — положение излучателя, при котором центр фокальной области проецируется в головку фонендоскопа; б — центр фокальной области вне головки фонендоскопа. 1 — фокусирующий излучатель ультразвука; 2 — полиэтиленовый мешок; 3 — фонендоскоп; 4 — уровень воды в мешке (см. рис. 4.7).

щади между полиэтиленовым мешком и головой. Мешают волосы, неровности ушной раковины, возможно, играют роль неровности подлежащих костных тканей. Количество ультразвуковой энергии, проходящее в ткани, уменьшается, и слуховые пороги соответственно повышаются.

Направим фокальную область в центр мембраны фонендоскопа, контактирующего вместо головы испытуемого с полиэтиленовым мешком (рис. 4.8). Пока поверхность мешка, через которую проходит ультразвук, не больше мембраны фонендоскопа, пороги для звука, слышимого через фонендоскоп, одинаковы. Как только соответствующая поверхность становится больше мембраны, пороги возрастают (рис. 4.8, б). Тон модуляции становится тише, несмотря на то что в этом случае фонендоскоп располагается ближе к излучателю, чем раньше (рис. 4.8, а). Опыт показывает, что величина порога ощущения связана с количеством энергии, воздействующей на ткани.

Если сравнить пороги ощущения в случаях, когда фокальная область «погружена» из выбранной нами проекционной точки впереди от козелка и когда за проекционную выбрана точка в центре входа в наружный слуховой проход, они окажутся сходными. Однако в последнем случае ультразвук хуже проходит к лабиринту (через воздух в ушной раковине и наружном слуховом проходе), следовательно, человек слышит низкую частоту,

появившуюся в результате демодуляции ультразвуковых колебаний в воде, на границе вода—воздух и по ходу распространения ультразвука в воздухе. Пороги слуховых ощущений в обоих случаях одинаковы, значит, интенсивность звукового сигнала, демодулированного в воде, на границе вода—воздух и в воздухе, не отличается от интенсивности сигнала в тканях головы. Тон, слышимый в указанных двух случаях «погружения» фокальной области, не отличается и по высоте.

Таким образом, описанные простые опыты свидетельствуют о том, что процессы демодуляции в воде и в тканях головы, вероятно, имеют сходный характер; при этом звуковой сигнал распространяется направленно, по ходу ультразвукового пучка.

4.7. Действующие факторы раздражающих стимулов фокусированного ультразвука

Измерение порогов ощущений, вызываемых стимулами фокусированного ультразвука, выявили особенность, которая отражена в табл. 4.4. Из таблицы следует, что тактильные пороговые ощущения на коже пальцев, возникающие при действии стимулов фокусированного ультразвука разной частоты, соответствуют приблизительно одинаковым амплитудам смещения среды (A , мкм) в фокальной области излучателя. То же относится к тактильным ощущениям на коже ладони, а также, и это следует подчеркнуть особо, в большей или меньшей степени — к ощущениям других модальностей. Из таблицы видно, что модальность ощущений и его порог связаны с определенной величиной амплитуды смещения среды в фокальной области и не зависят от частоты ультразвука. Другие параметры ультразвукового стимула — амплитуда акустического давления (P), амплитуда колебательной скорости (V), приращение температуры ткани вследствие поглощения тканью ультразвуковой энергии (ΔT) — значительно изменяются в зависимости от частоты ультразвука, иногда в пределах нескольких порядков. Следовательно, они не могут играть основную роль в возникновении ощущений. Другими словами, данные таблицы свидетельствуют о том, что именно независимое от частоты ультразвука механическое смещение связано с раздражением воспринимающих нервных структур и возникновением пороговых ощущений разных модальностей.

Не исключены, однако, ситуации, когда определенный вклад в раздражающее действие ультразвуковых стимулов могут внести и другие факторы. Например, для ультразвука частотой 2.67 МГц с интенсивностью в фокальной области около 1000 Вт/см^2 при длительности стимула 100 мс приращение температуры в фокальной области (ΔT) составляет около 10°C (см. гл. 2.4). Такое повышение температуры хорошо воспринимается человеком (Мизуг-Сорохтина, 1972) и может оказать влияние на характер ощущения, например изменить его модальность или величину порога.

Таблица 4.4

Параметры ультразвуковых стимулов длительностью 1 мс, соответствующие появлению пороговых ощущений различной модальности при разной частоте (f) ультразвука (по: Гаврилов и др., 1976)

Ощущения	f , МГц							
	0.48	0.887	1.95	2.67	0.48	0.887	1.95	2.67
	I , Вт/см				A , мкм			
Тактильные:								
пальцы	8	15	80	120	0.1	0.08	0.08	0.08
ладонь	16	80	250	350	0.15	0.18	0.15	0.13
Тепловые:								
пальцы	55	90	1420	3200	0.28	0.20	0.35	0.40
ладонь	130	820	2940	4500	0.43	0.80	0.50	0.47
Холодовые:								
пальцы	—	—	—	—	—	—	—	—
ладонь	130	820	2000	3000	0.43	0.80	0.42	0.38
Болевые:								
пальцы	55	140	2860	—	0.28	0.24	0.50	—
ладонь	290	350	—	3000	0.84	0.39	—	0.38
	P , атм				V , м/с			
Тактильные:								
пальцы	4.90	6.70	15.50	19	0.30	0.45	1.00	1.35
ладонь	6.90	15.50	27	32	0.45	1.00	1.85	2.20
Тепловые:								
пальцы	13	16.50	65	98	0.85	1.10	4.30	6.70
ладонь	20	50	93	116	1.30	3.30	6.10	8.00
Холодовые:								
пальцы	—	—	—	—	—	—	—	—
ладонь	20	50	78	95	1.30	3.30	5.10	6.40
Болевые:								
пальцы	13	21	93	—	0.85	1.35	6.10	—
ладонь	29	32	—	95	1.90	2.20	—	6.40
	ΔT , °C							
Тактильные:								
пальцы	$2 \cdot 10^{-4}$	$0.6 \cdot 10^{-3}$	$7.5 \cdot 10^{-3}$	0.02				
ладонь	$4 \cdot 10^{-4}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$	$2.4 \cdot 10^{-2}$	0.04				
Тепловые:								
пальцы	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$	0.14	0.41				
ладонь	$3.1 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-2}$	0.28	0.59				
Холодовые:								
пальцы	—	—	—	—				
ладонь	$3.1 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$	0.19	0.39				
Болевые:								
пальцы	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-3}$	0.27	—				
ладонь	$7 \cdot 10^{-3}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$	—	0.39				

Примечание. Тире — отсутствие ощущений при максимальной интенсивности.

Если обратиться к табл. 4.3, отражающей более систематическое исследование болевых порогов, чем сводная табл. 4.4, можно видеть, что пороговые амплитуды смещения для болевых ощущений возрастают с увеличением частоты ультразвука для стимулов 1 и 10 мс и мало изменяются для стимулов 100 мс. Исходя из допущения о том, что ощущения боли связаны с выделением активных химических веществ в тканях (Хажукин и др., 1973), указанную закономерность можно объяснить разными соотношениями величины амплитуды смещения среды в фокальной области, длительности воздействия и объема ткани, подвергшейся облучению. Сложившееся соотношение должно привести к образованию определенного количества вещества, вызывающего ощущение боли. При длительности стимулов 1 и 10 мс появление необходимого количества активного вещества обеспечивается соотношением величины амплитуды смещения среды в фокальной области и объема облученной ткани. С увеличением частоты ультразвука объем уменьшается (соответственно уменьшению размеров фокальной области). Следовательно, для достижения того же эффекта должна увеличиться амплитуда смещения, что и происходит. Для стимулов длительностью 100 мс включается фактор времени. За длительное время действия ультразвука нужное количество активного вещества может быть получено при значительно меньших амплитудах смещения, в этом случае объем ткани, подвергшейся облучению, уже не играет столь существенной роли, поскольку необходимое количество активного вещества может быть получено в центре фокальной области. Если согласиться с приведенными рассуждениями, то основным действующим фактором ультразвукового стимула, приводящим к ощущению боли, следует считать знакопеременное смещение среды в фокальной области, освобождающее необходимое количество активного вещества.

При воздействии фокусированным ультразвуком на воспринимающие нервные структуры возможны ситуации, когда в качестве одного из действующих факторов стимула может выступать радиационное давление. Напомним, что радиационное давление на границу раздела двух сред возникает, если плотность энергии в среде различна, и направлено из среды с большей плотностью энергии к среде с меньшей плотностью (Вегсманн, 1954). При воздействии на воспринимающие нервные структуры, расположенные в районе раздела мягкие ткани—кость, радиационное давление может оказаться весьма значительным (см. гл. 2.3). Не исключено, что действие радиационного давления суммируется с действием колебательного смещения, и этим обстоятельством можно объяснить меньшие величины амплитуды смещения для порогов ощущений боли в кости и суставах по сравнению с порогам боли в коже.

В разделе 4.4 уже отмечалась ошибочность точки зрения о том, что болевые ощущения связаны исключительно с разрушающими воздействиями. Тем не менее, поскольку развитая кавитация

в тканях вызывает их разрушение (см. гл. 2), представляло интерес исследовать роль кавитации в возникновении пороговых ощущений боли. Были измерены интенсивности ультразвука, при которых возникала кавитация в мягких тканях пальцев и ладони.

Использовалась акустическая аппаратура, принцип действия которой основан на регистрации субгармонических составляющих акустического шума, появляющегося в среде при палиции в ней ультразвуковой кавитации (см. гл. 3.4). Аппаратура состояла (рис. 4.2) из миниатюрного пьезоприемника (13), устанавливаемого в воде на расстоянии 2—3 см от центра фокальной области, селек-

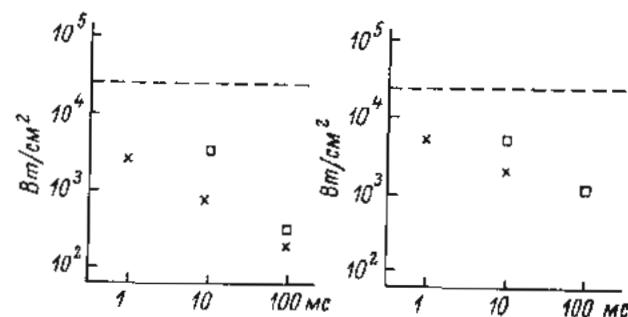


Рис. 4.9. Появление кавитации и пороговых ощущений боли в мягких тканях на стимулы фокусированного ультразвука разной длительности (по: Гаврилов и др., 1976).

По оси абсцисс — длительность стимулов, мс; по оси ординат — интенсивность ультразвука, Вт/см². Крестик — возникновение кавитации; квадрат — порог ощущения боли. Прерывистая линия — обусловленный возможностями аппаратуры предел, до которого доводили интенсивность ультразвука при определении порогов, если у испытуемого не возникало ощущений боли; частота ультразвука 2.67 МГц.

тивного усилителя (14), настроенного на частоту, равную половине частоты ультразвука, и осциллографа (15). При палиции кавитации в воде или тканях обследуемого на экране осциллографа появлялся импульс, амплитуда которого зависела от степени развития кавитации. За момент возникновения кавитации условно была принята интенсивность фокусированного ультразвука, при которой амплитуда импульса на экране осциллографа на 40 дБ превышала уровень шумов аппаратуры.

При сопоставлении параметров ультразвуковых стимулов, вызывавших появление кавитации в тканях с порогам ощущений боли, зависимости между ними обнаружено не было. На рис. 4.9 представлены результаты двух типичных опытов, в которых регистрировалось появление кавитации и порогов ощущения боли при постепенном увеличении интенсивности ультразвука и различной длительности стимулов.

Как видно из рис. 4.9, при длительности стимула 1 мс болевые ощущения, как правило, не возникали, хотя интенсивность при этом увеличивалась до максимально возможных значений,

и в тканях появлялась развитая кавитация. В ответ на стимулы длительностью 10 мс были зарегистрированы кавитация и болевые ощущения, при этом пороги боли были выше интенсивностей стимулов, вызывавших кавитацию. При длительности стимулов 100 мс можно было зарегистрировать кавитацию и боль, однако в одном опыте кавитация возникла на стимулы меньшей интенсивности, чем боль; в другом — появилось ощущение боли, но кавитация еще отсутствовала. Таким образом, полученные данные не подтверждают причинную связь между возникновением кавитации в тканях и пороговыми болевыми ощущениями.

Из рассмотрения различных действующих факторов следует, что лишь величина амплитуды смещения среды в фокальной области количественно связана с возникновением ощущений. Все остальные параметры, соответствующие пороговому ощущению, резко изменяются по величине с изменением частоты ультразвука. Однако, как уже подчеркивалось, в зависимости от интенсивности, длительности стимула, от места его воздействия определенное влияние на ощущения, на их порог, величину и даже модальность могут оказать и другие факторы: приращение температуры в фокальной области, радиационное давление, кавитация. Роль приращения температуры в фокальной области проявляется, например, в том, что иногда может пропадать зависимость модальности ощущений (тепло—холод) от температуры окружающей среды. На рис. 4.4 видно, что при стимулах длительностью 1 и 10 мс модальность температурного ощущения зависит от температуры воды в ванне, однако при стимулах 100 мс возникает исключительно ощущение тепла. В таких случаях повышение температуры в фокальной области за счет поглощения ультразвуковой энергии достигает 14°C (Гаврилов и др., 1976, см. табл. 6). В тех редких случаях, когда стимулы ультразвука длительностью 100 мс вызвали ощущение холода (на рис. 4.4 не показано), приращение температуры в фокальной области доходило до 28°C (Гаврилов и др., 1976, см. табл. 7). Такие ощущения относятся к так называемым парадоксальным (Цирульников, 1977).

Пример совместного влияния теплового и механического факторов на пороги температурных ощущений показывает рис. 4.10. Видно, что с увеличением длительности стимула уменьшается величина амплитуды смещения среды в фокальной области, необходимого для появления у испытуемого пороговых ощущений холода или тепла. В то же время увеличивается приращение температуры в фокальной области. Характерно отличие тактильных ощущений, для которых увеличение длительности стимулов и как следствие — более значительное приращение температуры в фокальной области практически не связано с величиной порогового смещения среды в фокальной области. Данные литературы об изменении сократимости коллагена кожи под влиянием температурного воздействия (Зевеке, 1974, 1976) позволили пред-

положить, что в естественных условиях на температурно-чувствительные структуры действует механический фактор: температурное воздействие превращается в механическое с помощью коллагеновых структур, окружающих чувствительную структуру (Цирульников, 1977).

Приведенные результаты показывают, что в зависимости от режима использования фокусированного ультразвука (частоты, интенсивности, длительности стимулов) появление тех или иных функциональных эффектов связано с различными отдельными факторами или их сочетаниями. Подбирая соответствующий режим, можно по-разному воздействовать на рецепторные структуры.

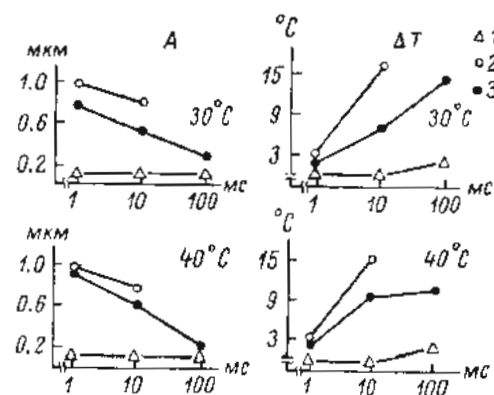


Рис. 4.10. Зависимость пороговой амплитуды смещения (А) и соответствующего приращения температуры (ΔT) в фокальной области от длительности стимулов (по: Гаврилов и др., 1976).

1 — тактильное ощущение; 2 — ощущение холода; 3 — ощущение тепла. По оси абсцисс — длительность стимулов, мс; по оси ординат: А, мкм и ΔT , $^{\circ}\text{C}$; цифры справа от графиков — температура воды в ванне, $^{\circ}\text{C}$. Частота ультразвука 2.67 МГц.

Механизм действия на рецепторные структуры того или иного фактора или одновременно нескольких факторов в ряде случаев остается неясным. Иногда эта неясность может не иметь прямого отношения к ультразвуковому воздействию, а отражать существующий уровень знаний о действии на биологическую структуру того или иного агента, например тепла. В других случаях механизм действия должен рассматриваться в непосредственной связи с происхождением действующего агента как составной части ультразвукового стимула. Так, когда рассматривается амплитуда смещения среды в фокальной области, следует помнить, что речь идет об амплитуде знакопеременного колебательного смещения. Между тем, например, для тактильных и температурных ощущений нет даже предположительных данных о возможности соответствующих рецепторных структур раздражаться под

действием колебаний со столь высокими (порядка мегагерц) частотами.

Независимость пороговых величин амплитуды смещения среды в фокальной области от частоты ультразвука ведет к предположению о том, что фактор, вызывающий пороговое ощущение, не должен быть знакопеременным или во всяком случае переменным с такой высокой частотой. В психофизических опытах это предположение подтверждается уже описанным фактом: испытуемые не могли отличить тактильные ощущения, возникающие в ответ на длительный стимул и два коротких (например, длительностью 400 мс и два стимула по 10 мс с отставлением второго от первого на 380 мс). В каждом случае испытуемые отмечали по два одинаковых ощущения. Объяснение состоит в том, что при действии стимула 400 мс ответная реакция возникала только на его включение и выключение, но не на действие колебаний ультразвуковой частоты. Следовательно, знакопеременное смещение среды подвергается какому-то преобразованию. (Для болевых ощущений, как отмечалось выше, знакопеременные колебания среды ультразвуковой частоты могут выступать в качестве действующего фактора непосредственно). В чем сущность и каков механизм преобразований? На эти вопросы нужно искать ответ в дальнейших исследованиях.

Некое движение наметилось в связи с изучением физических факторов, определяющих появление у человека слухового ощущения при действии на ушной лабиринт амплитудно-модулированного ультразвука (см. гл. 4.6, 5.2). Установлено, что при прохождении через среду амплитудно-модулированного ультразвукового сигнала помимо постоянного давления излучения имеет место переменное давление с частотой модуляции и его вторая гармоника (Altenberg, Kästner, 1952). Как известно, давление излучения S связано с амплитудой колебаний A выражением

$$S = \frac{1}{2} \rho \omega^2 A^2,$$

где ρ — плотность среды, $\omega = 2\pi f$ — угловая частота. Если высокочастотные колебания с частотой f модулируются низкочастотными колебаниями по закону $a \cdot \cos 2\pi Ft$, где a — амплитуда низкочастотной составляющей с частотой F , то амплитуду колебаний A можно записать величиной $A + a \cos \Omega t$, где $\Omega = 2\pi F$. Подставив эту величину в выражение для S , нетрудно убедиться, что в амплитудно-модулированной ультразвуковой волне наряду с постоянным давлением излучения возникает также переменное давление излучения $2m \cos \Omega t$ и его вторая гармоника

$\frac{m^2}{2} S \cos 2\Omega t$, где $m = \frac{a}{A}$ — коэффициент модуляции.

Сделаны измерения величин звукового давления низкочастотных колебаний P_F и P_{2F} в поле сфокусированных амплитудно-

модулированных колебаний при частоте несущей 0.5 МГц (Гаврилов, Пудов и др., 1977). Измерения проводились в воде с помощью цилиндрического пьезоприемника высотой и диаметром около 0.5 мм. Малые размеры приемника не искажали акустическое поле в фокальной области, диаметр которой был 6 мм. Величины P_F и P_{2F} регистрировались только в фокальной области вследствие малой чувствительности миниатюрного пьезоприемника. Полученные зависимости звуковых давлений P_F и P_{2F} от величин I_F , P_F , m , F , где I_F и P_F соответственно интенсивность и звуковое давление высокочастотных колебаний, качественно хорошо согласуются с зависимостями, характеризующими явление демодуляции амплитудно-модулированных ультразвуковых колебаний за счет давления излучения (Altenberg, Kästner, 1952).

Как было показано (Гаврилов, 1977), при каждом фиксированном значении частоты модуляции слуховое ощущение возникало лишь в том случае, если произведение $m \cdot I$, где m — коэффициент модуляции, а I — интенсивность ультразвука, превышает некоторую постоянную величину. Это хорошо согласуется с изложенными выше сведениями о физической природе детектирования амплитудно-модулированных ультразвуковых колебаний.

Заключая этот раздел, приведем сводку данных о пороговых величинах колебательного смещения среды (мкм), которое нужно реализовать для раздражения различных рецепторных структур стимулами ультразвука длительностью 1 мс (Гаврилов и др., 1976):

Рецепторы ушного лабиринта лягушки	0.004—0.01 мкм
Тельца Пачини кошки	0.03—0.05 »
Тактильные ощущения на коже пальцев	0.08—0.11 »
Тактильные ощущения на коже ладони	0.13—0.18 »
Ощущение тепла на коже ладони	0.43—0.6 »
Ощущение холода на коже ладони	0.43—0.6 »
Ощущение боли в коже ладони	0.38—0.64 »

Из приведенных данных следует, что с помощью сфокусированного ультразвука можно избирательно раздражать определенные виды рецепторных структур и сравнивать их чувствительность в одних и тех же единицах. Это может оказаться весьма полезным для решения различных вопросов сенсорной физиологии и практической медицины.

4.8. Место приложения стимула

В предыдущих разделах уже возникал вопрос о месте приложения стимула, включающий сведения о том, какие преобразования претерпевает стимул до воздействия на рецепторные струк-

туры. Предположение о преобразовании температурного стимула в механический и об участии в этом преобразовании структур, окружающих рецепторный прибор, рассмотрено выше (см. гл. 4.7).

Вопрос о месте приложения ультразвукового стимула имеет и другой аспект: можно ли сравнить ультразвук по универсальности воздействия с электрическим током, способным вызвать раздражение проводниковых и центральных нервных структур.

До последних лет попытки вызвать фокусированным ультразвуком раздражение проводниковых путей и центральных отделов нервной системы оставались безуспешными (Гаврилов, 1971; Мухаметов и др., 1974; см. также гл. 4.1). Одним из объяснений этому факту служит отсутствие достаточно мощных генераторов, работающих на мегагерцевых частотах и позволяющих получать величины амплитуды смещения среды в фокальной области порядка 5—10 мкм и больше. Такие величины смещения потребуются, если считать проводниковые и центральные нервные структуры примерно на порядок менее чувствительными к механическому стимулу, чем рецепторные структуры (Ильинский, 1975). Однако безуспешным попыткам вызвать раздражение ультразвуком проводниковых и центральных нервных структур можно дать и другое объяснение.

В наших опытах при попытках вызвать раздражение волокон в стволе чувствительного нерва ощущения или отсутствовали, или возникала боль. Испытуемый локализовал боль в месте проекции фокальной области на нерв и отмечал иррадиацию по ходу нерва. Проведение болевых импульсов связывается некоторыми авторами со свободными нервными окончаниями и тонкими нервными волокнами *Aδ* и частично *c* (Zottermann, 1959; Burgess, Perl, 1973; Sumino et al., 1973; Melzack, 1976). Этим данным соответствуют и результаты наших опытов, описанные в разделе 4.3, по которым время от начала стимуляции до появления ощущения было больше для боли, чем для тактильных ощущений. При действии ультразвуком на ствол нерва ощущение могло быть связано с раздражением проводящих боль волокон (Малышева, 1977) или так называемых свободных нервных окончаний, имеющих в оболочке нерва. Судя по тому, что боль проецировалась испытуемым в место расположения фокальной области на нерве и иррадировала по ходу нерва, мы имели дело с воздействием на свободные нервные окончания оболочки нерва. Для раздражения миелинизированных волокон, связанных с другими видами чувствительности, следовало бы увеличить интенсивность ультразвука, однако при этом возрастет боль. Поэтому вряд ли можно добиться раздражающего воздействия на волокна, относящиеся к разным видам чувствительности, непосредственно в стволе нерва.

Из приведенного следует, что ультразвук может в первую очередь воздействовать на безмиелиновые или маломиелинизи-

рованные структуры, какими и являются так называемые свободные нервные окончания.

В центральных нервных структурах беспозвоночных, например моллюсков, по сравнению с позвоночными, миелиновых оболочек нет, а миелиноподобные оболочки представлены значительно беднее (Bullock, 1965). В опытах с виноградной улиткой (*Pelix Rosalia*) фокусированный ультразвук использовался для воздействия на клетки подлоточного ганглия. В ответ на стимулы ультразвука частотой 2.35 МГц, длительностью 1 мс и интенсивностью в центре фокальной области более 900 Вт/см² (максимальная интенсивность около 2000 Вт/см²) зарегистрирована импульсная электрическая активность клеток. У того же животного регистрировалась импульсная активность клеток статониста. Статонист, типичный механорецепторный прибор, как и следовало ожидать, отвечал раздражением на действие ультразвуковых стимулов, причем минимальные величины интенсивности стимулов, вызывавших раздражение, составляли 80—240 Вт/см² в центре фокальной области (Гаврилов и др., 1978). Сравнительная оценка интенсивностей стимулов, вызывающих ответы статониста и клеток подлоточного ганглия, согласуется с логикой рассуждений о возможности раздражающего воздействия на проводниковые и центральные нервные структуры и представлении о защитной роли миелиновых оболочек. Дальнейшие исследования с использованием более мощных генераторов и воздействием короткими, до 1 мс, стимулами должны прояснить эти вопросы. Кроме того, целесообразно изучить возможность ультразвукового раздражения структур вегетативной нервной системы, не имеющих выраженных миелиновых оболочек.

Накопленные в настоящее время данные указывают на отличие ультразвуковой стимуляции от раздражения электрическим током в том отношении, что ультразвуком у позвоночных пока удается раздражать только образования типа рецепторных, тогда как электрический ток способен раздражать проводниковые и центральные нервные структуры.

Как раздражитель рецепторных структур фокусированный ультразвук имеет ряд преимуществ по сравнению с электрическим током: бесконтактность, возможность воздействия на глубокие структуры без предварительного оперативного вмешательства (для подведения к структуре электродов); воздействие может быть осуществлено на строго заданный объем ткани, определяемый величиной фокальной области.

С вопросом о месте приложения ультразвукового стимула тесно связан вопрос об интимном механизме его действия на мембраны нервных структур. Естественно, он встает лишь в тех случаях, когда функциональный эффект связан с непосредственным действием ультразвука на мембрану. Однако, как можно заключить из всего изложенного материала, ни в одном случае (разве только при облучении нейронов подлоточного ганглия виноградной улитки) ультразвук

не действует непосредственно на клеточную мембрану. В каждом случае: при облучении рецепторных приборов кожи, ушного лабиринта, телец Пачини, статокиста не исключено промежуточное преобразующее стимула и, значит, опосредованное действие. Некоторые возможности таких преобразований были рассмотрены по отношению к температурной и болевой рецепции, а также при воздействии ультразвуком на слуховые рецепторные приборы. Преобразования не исключены и в тактильной рецепции. Так, для телец Пачини функцию преобразователей, возможно, выполняют наружная и внутренняя колбы. Тем не менее вопрос непосредственного воздействия ультразвуком на клеточные мембраны представляется одним из основных. Он тесно связан с выяснением оптимальных и безопасных режимов воздействия, с получением возможности направленного функционального влияния на различные структуры клетки, что имеет важное значение, в частности при патологии.

Результаты исследований и анализ действующих факторов ультразвукового стимула дают основание полагать, что эффект раздражения большинства рецепторных структур связан с механическим воздействием. Как дополнительное доказательство механического воздействия может быть использован результат сравнения эффектов, вызванных ультразвуком и полученных в ответ на адекватные стимулы. Если ответные реакции одинаковы, а пороговые величины смещения среды при действии адекватного механического раздражителя и ультразвукового стимула сходны, следовательно, представление о преимущественно механическом действии импульсного ультразвука и наличии преобразований ультразвукового стимула получают дополнительные обоснования. Каким образом высокочастотное знакопеременное смещение среды преобразуется в действующий стимул, пока неясно. Данные, приведенные в гл. 4.7 и в этом разделе, не раскрывают детально механизм преобразования.

Величины ультразвукового смещения среды, вызывающие пороговую реакцию телец Пачини и пороговые тактильные ощущения, меньше механического смещения, вызывающего подобные ответы в естественных условиях (Ильинский, 1975). Причину различий, вероятно, следует искать в том, что часть энергии естественного раздражителя теряется по пути к рецепторной структуре, а фокальная область может быть направлена к структуре непосредственно с пренебрежимо малым затуханием ультразвука. Кроме того, расчеты порогового механического смещения при естественной адекватной стимуляции пока весьма приближительны. В случае согласия с указанными причинами механический характер действия ультразвука становится еще более вероятен.

Если обратиться к ощущениям щекотки, тепла, холода, зуда и боли, то на роль адекватного будут претендовать разные естественные стимулы: механические, температурные, химические.

Однако в исследованиях с помощью фокусированного ультразвука все кожные ощущения и ощущения из подкожных, глубинных тканей оказались в большинстве случаев связанными с действием механического фактора. Следовательно, подтвердить или опровергнуть «механический характер» действия ультразвука можно было бы, установив также роль механического фактора при действии адекватных стимулов в естественных условиях. Другими словами, речь идет о доказательстве участия механического фактора в раздражении разных рецепторных структур при действии адекватного раздражителя.

Такого рода доказательства имеются относительно температурной рецепции (Цирульников, 1977). Поскольку температурная рецепция — довольно узкая и специальная область физиологических знаний, а данные литературы в этой области весьма противоречивы, для лучшего понимания следует кратко остановиться на истории и современном состоянии исследований, тем более что в естественных условиях роль механического фактора в появлении температурных ощущений отчетливо не выступает.

Первую теорию температурной рецепции, объединившую известные ранее и современные автору опытные данные, предложил Вебер в 1846 г. (Weber, 1846). Теория основана на том, что ощущения тепла или холода определяются изменением температуры кожи. При повышении температуры возникает ощущение тепла, при снижении — холода. Для тепловых и холодных ощущений имеется единый рецепторный аппарат.

В 1877 г. Геринг дал более развернутую теорию (Hering, 1877). Он полагал, что температурные ощущения зависят не только от температуры кожи, но одновременно и от температуры раздражителя, создающего направленный тепловой поток. Принципиальное различие взглядов Геринга и Вебера заключается в том, что ощущения, по взглядам Геринга, формируются в зависимости не от температуры кожи, а от разницы между температурой кожи и некой исходной температурной нулевой точки (nullpunkttemperatur). Последняя считается нестабильной и понимается как температура кожи до нанесения раздражения. Она может колебаться в зависимости от температуры окружающей среды или предшествовавшего температурного раздражителя.

В 1884—1885 гг. Бликс описал эксперименты, в которых выделил на коже тепловые и холодные чувствительные точки (Blix, 1885). Основной его вывод состоял в том, что в коже существуют рецепторные приборы для ощущений трех видов: тепла, холода и давления. Логическое завершение концепции специфических точек дал Фрей, сопоставивший характер ощущений при раздражении точек на коже с морфологией расположенных в этих точках нервных элементов (Freu, 1895). Согласно Фрею, имеется четыре вида специфических чувствительных точек, связанных с определенным рецепторным аппаратом: холо-

довые точки — с колбами Краузе, тепловые — с тельцами Руффици, тактильные (прикосновение) — с тельцами Мейсснера. Больше — со свободными первыми окончаниями. Концепция Бликса—Фрея, казалось бы, всецело базирующаяся на фактическом материале и согласующаяся с тем же с воззрениями на специфическую энергию органов чувств (Müller, 1826), обладала для современников такой убедительностью, что взгляды Вебера, Геринга и их сторонников просто перестали рассматриваться.

Однако постепенно накапливались экспериментальные данные о большом разнообразии рецепторных структур в коже, не согласующиеся с указанной концепцией. Появились гипотезы, объясняющие специфичность ощущений вариациями потоков импульсов в первых проводниках и центральным анализом этих потоков. В наиболее законченном виде эти воззрения отражает так называемая теория образов (Nafe, 1968). Тем не менее в последние годы с развитием электронной микроскопии попытки морфофункциональных сопоставлений продолжают, и ряд авторов отмечают успеха именно на этом пути (Andres, Düring, 1973; Iggo, Gottschaldt, 1973; Hensel, 1974).

Несмотря на большое количество исследований, в которых анализировались направление и скорость движения температуры в тканях, значение абсолютной температуры стимула, разница между температурой стимула и кожи на месте воздействия, влияние на ощущение площади раздражаемой кожной поверхности, глубина расположения в коже рецепторных структур и др. (см. литературу в работе Е. М. Цирульникова (1977)), взгляды на целый ряд вопросов температурной рецепции противоречивы. Не решен вопрос о наличии специализированных тепловых и холодовых рецепторных структур. Более того, появились данные, находящиеся в противоречии с представлениями Бликса о существовании отдельных тепловых и холодовых точек (Гаврилов и др., 1974; Цирульников, Исаханов, 1975, 1976). Как было показано, одинаковые стимулы фокусированного ультразвука в точке на коже, тепловой или холодовой, согласно определению по методике Бликса (Blüx, 1885), могут вызвать ощущения тепла или холода в зависимости от температуры воды (среды), в которую погружена рука. В связи с этими данными возникло предположение, что вместо тепловых и холодовых точек существуют температурно-чувствительные точки, функционирующие как тепловые и холодовые в различных условиях. Исследования показали, что эти точки чувствительны к механическому воздействию ультразвука, так как пороги ощущений тепла и холода независимо от частоты ультразвука соответствовали определенной величине амплитуды смещения среды в фокальной области (Гаврилов и др., 1976).

С точки зрения вопроса об адекватности ультразвукового стимула было интересно проверить, можно ли в сходных условиях вызвать ощущения тепла или холода не ультразвуковыми, а

обычными механическими стимулами, причем, как и в опытах с ультразвуком, в одних и тех же чувствительных точках.

Сопоставление результатов воздействия ультразвуковыми и естественными механическими стимулами не так просто, как может показаться на первый взгляд. В опытах с фокусированным ультразвуком наиболее эффективными для получения температурных ощущений оказались стимулы длительностью 1 и 10 мс, область воздействия ультразвуком в основном совпадает с размерами фокальной области, и во время стимуляции не возникает заметного смещения окружающих тканей. При использовании механических стимулов, например волосков Фрея или тонкой палочки, минимальное время воздействия возрастает на 2—3 порядка, а капли вокруг точки приложения стимула (волоска, палочки) подвергаются смещению. Кроме того, во время действия механического стимула могут проявиться изменения тонуса кожных сосудов — весьма важного регулятора кожной температуры (Купо, 1959). В коже содержится большое количество сократительных структур, которые могут реагировать на подобные изменения температуры (Зевекс, 1974, 1976). Эпидермис значительно отличается на разных участках кожи по толщине и плотности (Купо, 1959). Влажность кожи, интенсивность потоотделения, материал, из которого сделан механический раздражитель, и ряд других факторов могут оказать влияние на температурные ощущения, в частности на частоту и стабильность их появления. Поэтому ставилась задача прежде всего получить качественно сходные температурные ощущения в ответ на естественный механический и ультразвуковой стимулы.

Как показали опыты, механический стимул действительно может вызвать температурные ощущения при действии в чувствительную точку (тепловую или холодовую). Характер ощущений (тепло или холод), как и в опытах с ультразвуком, зависит от температуры окружающей среды (Цирульников, 1977). Полученные результаты показали, что, вызывая температурные ощущения, механический и ультразвуковой стимулы действуют аналогично.

На примере исследования температурной рецепции особенно отчетливо выступает тот факт, что применение в физиологических исследованиях фокусированного ультразвука ведет к углублению знаний о механизме рецепции и природе действия адекватного раздражителя.

Глава 5. Использование раздражающего действия фокусированного ультразвука в клинике

Успешное применение фокусированного ультразвука в качестве раздражающего агента связано с особенностями, отличающими его от других раздражителей. Во-первых, это возможность более точно оценить количественно ответную реакцию по величине стимула, во-вторых, воздействовать на строго ограниченную область, в-третьих, сравнить пороги различных ощущений, измеренные в одинаковых единицах — единицах смещения; наконец, воздействовать на структуры, расположенные в глубине организма, без влияния на ткани вне фокальной области, и, в частности, по пути следования ультразвукового луча.

Многолетнее применение в качестве раздражителя постоянного тока показало, что он эффективен для проводниковых и центральных нервных структур, но не оказывает прямого раздражающего действия на рецепторные структуры; возникающая в некоторых случаях ответная реакция объясняется преобразованием электрического стимула по пути к периферической рецепторной структуре. Относительно рецепторов органа слуха это положение было доказано в работах Г. В. Гершуни и соавторов еще в 30-х годах (Волохов и др., 1934; Андреев и др., 1935). По отношению к другим рецепторным структурам оно четко не формулировалось, а скорее подразумевалось (Ильинский, 1975).

Ультразвуковые стимулы раздражают рецепторные структуры, хотя это раздражение для большинства структур тоже не прямое (см. гл. 4). Не исключена возможность раздражающего действия ультразвука на клеточные структуры центральной нервной системы, но оно, видимо, отсутствует при облучении проводниковых структур.

Как следствие этих данных выступают два соображения. Во-первых, обнаруживается целесообразность применения в ряде случаев сочетания ультразвуковых и электрических стимулов и, во-вторых, предполагается разный механизм их раздражающего действия. Разный механизм является обнадеживающим моментом, например, в поисках возможностей ультразвукового слухопротезирования.

Раздражающее действие фокусированного ультразвука с получением различных ощущений, за исключением боли, осуществля-

ется стимулами по интенсивности на 1—2 порядка меньше разрушающих. Стимулы, вызывающие боль, в ряде случаев ведут к появлению кавитации в тканях (см. гл. 4.7). С развитием кавитации дальнейшее увеличение интенсивности может вести к реальной опасности для испытуемого (см. гл. 3.4). В настоящее время в Институте эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова АН СССР определяются режимы воздействия, при которых устранена возможность повреждений. Ультразвуком облучаются нервные структуры животных; проводится постмортальный контроль облученного участка с помощью световой и электронной микроскопии. Предполагается найти режимы облучения, вызывающего начальные деструктивные изменения, определяемые морфологически. Интенсивность ультразвука, используемого для многократного функционального воздействия, вероятно, должна быть не менее чем на порядок выше интенсивности, вызывающей деструкцию, поскольку известна способность ультразвука оказывать кумулятивное действие. Многократное и тем более эпизодическое воздействие ультразвуковыми стимулами, не вызывающими боль, уже сейчас может считаться безопасным. Основанием для такого заключения помимо расчетных данных (см. гл. 2.4) является многолетняя практика исследователей, которые в первую очередь сами становились испытуемыми.

5.1. Исследование чувствительности у неврологических больных

Известно, что целый ряд неврологических заболеваний характеризуется изменением первичных или, как их еще называют, элементарных ощущений. Такие ощущения — тепла, холода, боли и другие — при первом появлении не связаны у испытуемого с информацией о свойствах раздражителя, с каким-либо определенным событием или образом, фиксированным в памяти. Это своеобразные заготовки, на основе которых мозг в конце концов создаст восприятие — субъективные образы окружающего мира (Padgham, Saunders, 1975). С помощью фокусированного ультразвука может быть произведена сравнительная оценка порогов элементарных ощущений у больного и здорового человека, а различия использованы в качестве диагностических признаков заболевания. Пороги различных ощущений, как уже указывалось, можно измерить в единицах одной размерности, например в микроах. Появляется надежда сравнивать также соответствие величин порогов разных ощущений в норме и патологии. Пока что проводилось сравнение величин порогов тактильной чувствительности здоровых людей и неврологических больных (Годова-ник и др., 1977, 1978).

Измерены пороги тактильных ощущений на коже пальцев рук в контрольной группе здоровых (21 человек) и у больных (30 человек) с различными неврологическими заболеваниями:

сирингомиелией, спондилогенным шейным радикулитом, ишемической цервикальной миелопатией, остаточными явлениями периферического инсульта и другими. Применялись стимулы ультразвука частотой 1.95 МГц, длительностью от 0.1 до 100 мс с максимальной интенсивностью в фокальной области 1400 Вт/см². У всех больных выявлено повышение тактильных порогов по сравнению с нормой, вплоть до полного отсутствия чувствительности. У некоторых больных, по данным неврологического осмотра, не наблюдалось снижения чувствительности на коже рук, однако ультразвуковое исследование выявило снижение.

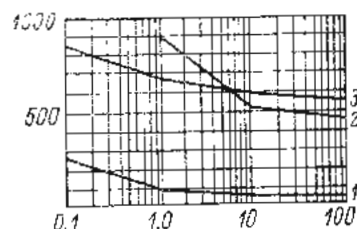


Рис. 5.1. Пороги тактильной чувствительности у больного З. (по: Годованик и др., 1978).

1 — у здоровых людей (контрольная группа); 2 — на правой руке больного; 3 — на левой. По оси абсцисс — длительность стимулов фокусированного ультразвука, мс; по оси ординат — интенсивность ультразвука, Вт/см².

Заслуживает внимания наблюдение ряда больных с односторонним снижением чувствительности, которое установлено при неврологическом обследовании. У них с помощью фокусированного ультразвука обнаружено повышение порогов не только на стороне сниженной чувствительности, но и на симметричных участках кожи другой руки. Пока не имеется однозначного объяснения этому наблюдению: оно может свидетельствовать о распространенности патологического процесса в структурах мозга или о двухсторонних функциональных связях на уровне спинномозговых сегментов.

В качестве примера приведем одно из наблюдений. Больной З. 56 лет. Диагноз — сирингомиелия. При неврологическом обследовании обнаружено отсутствие болевой и температурной чувствительности и снижение тактильной чувствительности в виде «полукуртки» в дерматомах C₁—D₉ справа. При обследовании с фокусированным ультразвуком выявлено повышение порогов тактильной чувствительности на пальцах не только правой руки, но и левой (рис. 5.1), где по клинико-неврологическим данным не было нарушений чувствительности. На правой руке (кривая 2) при длительности стимула ультразвука 0.1 мс тактильные ощущения отсутствовали даже в ответ на стимулы максимальной интенсивности. На левой руке пороги тактильных ощущений были выше нормы и возрастали по мере укорочения стимула больше, чем у здоровых (кривая 3).

У некоторых больных под влиянием стимулов ультразвука появлялись ощущения боли в кости: стимулы той же интенсивности у здоровых людей не вызывали ощущения боли. Этот факт

свидетельствует о том, что при некоторых заболеваниях наряду со снижением тактильной возможно повышение чувствительности других видов.

Таким образом, уже первая попытка показала перспективность использования фокусированного ультразвука в неврологической клинике. Были количественно охарактеризованы нарушения тактильной чувствительности в каждом конкретном случае и выявлены расстройства, не определяющиеся при традиционном неврологическом обследовании. Кроме того, были обнаружены нарушения других видов чувствительности, в частности болевой, которые не могли быть установлены другими способами.

5.2. Использование в аудиологии и для слухопротезирования

Исследования электрических ответов, возникающих при действии ультразвуковыми стимулами на ушную лабиринт животных (Гаврилов и др., 1975а), поставили вопрос о возможности применить ультразвук для получения слуховой информации человеком. Напомним, что если фокальную область излучателя совместить с ушным лабиринтом человека, то, предъявляя ультразвуковые стимулы длительностью 0.1–10 мс при частоте ультразвука в диапазоне от сотен килогерц до нескольких мегатерц, можно вызвать слуховое ощущение, аналогичное ощущению в ответ на звуковой щелчок. Если вместо одиочастотных стимулов применять их серию, то человек услышит тон, соответствующий по высоте частоте следования стимулов в серии. Ультразвук в непрерывном режиме облучения частотой выше 225 кГц не вызывает каких-либо слуховых ощущений, но если использовать амплитудно-модулированный ультразвук, человек слышит звук соответственно характеру модуляции (Гаврилов и др., 1977). При модуляции синусоидальным сигналом человек слышит тон соответствующей частоты, при модуляции, например, музыкальной речью — слышит соответственно музыку и речь. Такого же рода слуховые ощущения можно вызвать при использовании контактирующего с тканями головы излучателя плоских ультразвуковых волн, причем самые низкие пороги слухового ощущения имеют место в случае, когда ось пучка амплитудно-модулированного ультразвука проходит через ушной лабиринт.

Вопросы о причинах появления слухового ощущения, о связи порогов ощущения с местом расположения фокальной области в тканях головы и т. д. частично рассмотрены в гл. 4. Остановимся на некоторых вопросах, имеющих значение для аудиологической диагностики и слухопротезирования. Исследования проводились в Ленинградском научно-исследовательском институте по болезням уха, горла, носа и речи совместно с А. С. Розенблюмом и В. И. Пудовым.

С помощью ультразвука, модулированного по амплитуде чистыми тонами, у человека можно определить пороги слухового

ощущения при разной частоте модуляции, т. е. провести обследование наподобие аудиометрического. Ультразвуковые частотно-пороговые кривые, полученные у здоровых людей, отличаются от их аудиограмм. Отличия выражены значительно при частоте модуляции меньше 500 и больше 2000 Гц. На рис. 5.2 для примера приведены частотно-пороговая кривая нормально слышащего испытуемого 40 лет при расположении центра фокальной области на 30 мм в глубину от проекционной точки на коже у козелка уха и аудиограмма того же испытуемого, полученная с помощью телефонов ТД-6 в звукоизолированной камере.

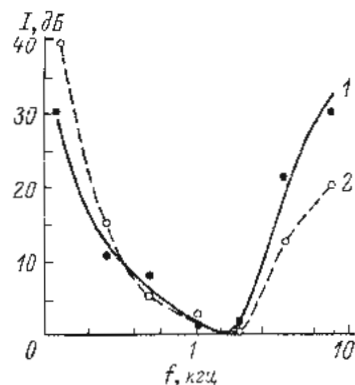


Рис. 5.2. Частотно-пороговая кривая (1), полученная с помощью амплитудно-модулированного ультразвука, и аудиограмма (2) испытуемого 40 лет (правое ухо, частота ультразвука 2,47 МГц).

По оси абсцисс — частота тона (звука) или частота амплитудной модуляции ультразвука, кГц; по оси ординат — интенсивность относительно наименьшей величины порога, дБ.

В исследованиях обнаружено, что величина порога, т. е. минимальная интенсивность ультразвука, вызывающая ощущение, уменьшается с понижением частоты ультразвука. На рис. 5.3 представлены частотно-пороговые кривые одного из испытуемых для трех несущих частот ультразвука. Пороги слуховых ощущений определялись в одинаковых условиях с одними и теми же частотами амплитудной модуляции (лишь при несущей частоте 3,7 МГц не измерен порог слухового ощущения для частоты модуляции 8000 Гц). Интенсивность ультразвука измерялась по уровню максимальной амплитуды модулированного сигнала.

Учитывая уменьшение пороговой интенсивности ультразвука при снижении несущей частоты, для увеличения динамического диапазона воздействия и повышения безопасности на практике

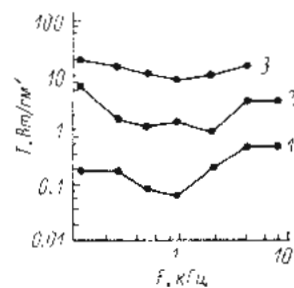


Рис. 5.3. Частотно-пороговые кривые нормально слышащего испытуемого, полученные с помощью амплитудно-модулированного фокусированного ультразвука с разной несущей частотой.

1 — несущая частота — 0,67 МГц; 2 — 2,47 МГц; 3 — 3,7 МГц. По оси абсцисс — частота модуляции, кГц; по оси ординат — интенсивность ультразвука, Вт/см².

целесообразно использовать несущую частоту порядка сотен килогерц. В то же время несущая частота, вероятно, не должна быть ниже 225 кГц, поскольку к слуховому ощущению, зависящему от частоты модуляции, может присоединиться ощущение, вызванное самой несущей частотой, так называемый феномен слухового восприятия ультразвука (см. гл. 4).

Значения интенсивности ультразвука на рис. 5.3 даны без учета трудно поддающегося оценке затухания ультразвуковой энергии в кости и мягких тканях головы (см. гл. 1.2). Не исключено, что затухание весьма колеблется индивидуально из-за различий пневматизации височной кости. Интенсивность ультразвука на поверхности излучателей, с которыми проводились исследования, еще на 2—3 порядка меньше, чем в их фокальной области. Следовательно, слуховые ощущения могут быть получены с помощью маломощных, а значит, и малогабаритных ультразвуковых генераторов. Этот факт весьма важен для слухопротезирования.

Установлено, что при каждом фиксированном значении частоты модуляции слуховое ощущение возникает лишь в том случае, если произведение коэффициента модуляции на интенсивность превышает некоторую постоянную величину (Гаврилов и др., 1977). Следовательно, с энергетической точки зрения для получения слуховых ощущений с помощью ультразвука целесообразно применять 100%-ную амплитудную модуляцию.

Чтобы полнее установить возможности применения ультразвука в аудиологии, необходимо иметь первоначально хотя бы самое общее представление о его механизме действия, и прежде всего о месте приложения (см. гл. 4). Данные, изложенные в гл. 4.7, свидетельствуют о том, что демодуляция амплитудно-модулированного ультразвука, приводящая к появлению в среде звука с частотой, равной частоте огибающей, может осуществляться по пути следования ультразвуковых волн к ушному лабиринту. Возникает вопрос, не является ли в конечном счете воздействие амплитудно-модулированным ультразвуком на слуховой прибор аналогичным воздействию обычным звуком из диапазона слышимости человека. Если так, то с помощью амплитудно-модулированного ультразвука можно оценить свойства тканей по пути к рецепторным структурам лабиринта. Весьма вероятно, такая оценка окажется диагностически полезной, например, у больных отосклерозом. При этом заболевании патологический процесс в большей или меньшей степени захватывает лабиринтную капсулу (Хилов, Преображенский, 1965). Обследование с ультразвуком поможет выявить степень выраженности патологического процесса.

Если выделения низкой частоты или другого рода преобразования осуществляются также и в структурах лабиринта, чрезвычайно важно выяснить, в каких именно — рецепторных, афферентных терминалах, клетках спирального ганглия или, наконец,

в волокнах слухового нерва. Установить более точно место непосредственного воздействия стимула важно для принципиального ответа на вопрос, может ли быть с помощью амплитудно-модулированного ультразвука осуществлено слухопротезирование. Имеется в виду так называемое истинное протезирование, т. е. частичная или полная замена утраченной функции органа или органа с остаточной сохранившейся функцией. Ультразвуковое слухопротезирование по аналогии с действием слуховых аппаратов (Эфрусси, 1975; Солдатов и др., 1978) путем усиления звукового сигнала из диапазона слышимости пациента представляется малообещающим.

Накопленные к настоящему времени данные позволяют считать, что в ушном лабиринте имеет место не только выделение звука или демодуляция (см. гл. 4.7), но и непосредственное воздействие ультразвуком на воспринимающие нервные структуры, ведущее к слуховому ощущению. Укажем на некоторые из этих данных. Уже отмечалось, что частотно-пороговые кривые, полученные при воздействии на ушную лабиринт нормально слышащих людей амплитудно-модулированным ультразвуком, отличаются от аудиограмм (см. рис. 5.2). Некоторые больные с так называемой внезапной односторонней глухотой, подтвержденной аудиологически, при обследовании с ультразвуком слышат тоны, соответствующие частоте амплитудной модуляции. У таких больных первоначально повреждаются чаще всего рецепторные клетки. Слуховые ощущения у них не объяснялись за счет переслушивания здоровым ухом. У больных отосклерозом различия аудиограмм и ультразвуковых частотно-пороговых кривых выражены значительно больше, чем у нормально слышащих, причем как до, так и после слухоулучшающей операции. Пример таких различий представлен на рис. 5.4. Можно видеть, что на ультразвук с частотой модуляции 125, 250 и 500 Гц слуховое ощущение отсутствует при интенсивности ультразвука до 45 дБ от уровня ультразвуковых порогов для нормально слышащих. На частотах модуляции 1, 2 и 4 кГц различие ультразвуковых кривых на 10—25 дБ больше, чем оно выражено у нормально слышащих (см. рис. 5.2). Величина улучшения слуха (в децибелах) и изменения конфигурации аудиограмм после операции на среднем ухе могут отличаться от соответствующих показателей частотно-пороговых кривых. На рис. 5.4 видно, что конфигурация ультразвуковых кривых до и после операции отличается от соответствующей конфигурации аудиограмм. Значительны также различия величины прироста слуха по данным аудиометрии и обследования с ультразвуком. В последнем случае при частоте модуляции 8000 Гц слуховое ощущение вообще отсутствовало, в то время как аудиометрически на этой частоте наблюдался небольшой прирост слуха (см. рис. 5.4).

Отохирургам известно, что в послеоперационном периоде после стапедопластики может возникать повышение порогов

слуховых ощущений на звуки высоких частот. Авторы связывают этот факт с образованием избыточного количества лабиринтных жидкостей (гидропс лабиринта), с нарушением кровообращения в улитке, возникновением аноксии и другими причинами (Robinson, Kasden, 1977). При этом соответствующая разница величины порогов значительно больше на ультразвуковых частотно-пороговых кривых, чем на аудиограммах.

Перечисленные данные об отличии ультразвуковых частотно-пороговых кривых от аудиограмм, о различиях в реакции на звук и ультразвук больных с внезапной односторонней глухотой и отосклерозом до и после стапедопластики можно истолковать в пользу

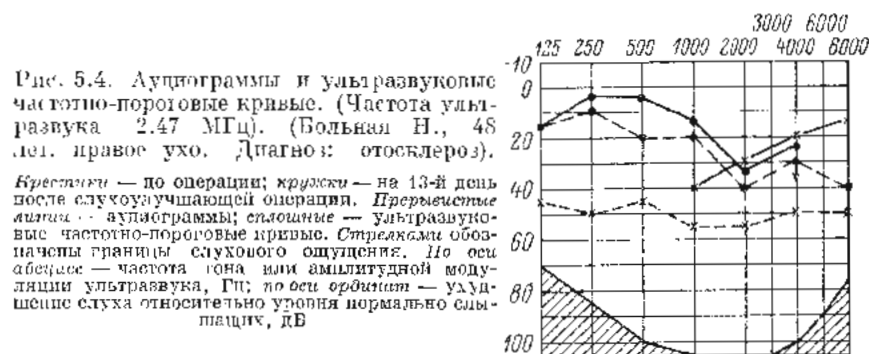


Рис. 5.4. Аудиограммы и ультразвуковые частотно-пороговые кривые. (Частота ультразвука 2,47 МГц). (Больная Н., 48 лет, правое ухо. Диагноз: отосклероз).

Крестки — по операции; кружки — на 13-й день после слухоулучшающей операции. Прерывистые линии — аудиограммы; сплошные — ультразвуковые частотно-пороговые кривые. Стрелками обозначены границы слухового ощущения. По оси абсцисс — частота тона или амплитудной модуляции ультразвука, Гц; по оси ординат — ухудшение слуха относительно уровня нормально слышащих, дБ

предположения о разных местах приложения звуковых и ультразвуковых стимулов в ушном лабиринте. Почему именно в лабиринте? Напомним, что наиболее низкие пороги слуховых ощущений получены при направлении пучка ультразвуковых волн на лабиринт. Для адекватных, звуковых, стимулов конечным местом приложения являются рецепторные клеточные структуры. Следовательно, остальные структуры лабиринта могут претендовать на роль места приложения ультразвукового стимула.

До последнего времени не имеется данных, подтверждающих возможность раздражающего действия фокусированного ультразвука на проводниковые пути, как правило, содержащие волокна с миелиновой оболочкой. В то же время накоплены данные о наличии раздражающего действия ультразвука на так называемые свободные нервные окончания (см. гл. 4.8). В ушном лабиринте к свободным нервным окончаниям наиболее близки по строению преганглионарные волокна. Поэтому именно на них вероятнее всего может оказывать действие амплитудно-модулированный ультразвук непосредственно наряду с демодуляцией в среде по пути к ушному лабиринту.

В специально проведенных исследованиях получены результаты, также свидетельствующие о том, что местом приложения ультразвукового стимула являются дендриты клеток спирального

ганглия (преганглионарные волокна). Так как вопрос о месте приложения ультразвукового стимула в ушном лабиринте имеет важнейшее значение для выяснения функциональных особенностей органа слуха и перспектив ультразвукового слухопротезирования, остановимся подробнее на этих результатах.

По данным литературы, пороги слуховых ощущений у нормально слышащих людей на звуки разной длительности снижаются с удлинением предъявляемого сигнала. Эта закономерность названа эффектом длительности или суммацией (Кишонас, 1964). Разница в децибелах между величиной порога слухового ощущения тона минимальной длительности, например 1 мс, и стационарного тона той же частоты названа величиной суммации. Имеется еще один показатель, названный критическим временем суммации: это минимальная продолжительность сигнала, при удлинении которого слуховой порог существенно не снижается, а при укорочении повышается. По данным разных авторов, величина и критическое время суммации весьма колеблется, однако критическое время суммации все же не меньше 100 мс (Арапова и др., 1972). Колебания величины суммации можно объяснить различиями во возраста испытуемых, крутизны фронта нарастающей предъявлявшихся сигналов (Сатамович, Цуканова, 1978), разными величинами минимальной и максимальной длительности сигналов, а также физическими особенностями распространения звука и конкретными методиками исследования (Morgan et al., 1977).

У больных с нейросенсорной тугоухостью периферической природы суммация уменьшается в зависимости от степени снижения слуха. Это настолько постоянная зависимость, что для вычисления величины суммации при известной степени тугоухости предложены формулы. Одна из них применима при частоте звука 4000 Гц:

$$C = 35 (\text{дБ}) - \frac{N}{2},$$

где C — величина суммации в децибелах, N — порог слухового ощущения в децибелах, полученный при обычном аудиометрическом обследовании (относительно уровня нормально слышащих) (Арапова и др., 1972). Показано также, что у больных нейросенсорной тугоухостью одновременно с уменьшением величины суммации уменьшается критическое время суммации. Оба эти показателя предложено использовать в диагностике нейросенсорной тугоухости (Арапова и др., 1972). Важным для дальнейшего рассмотрения является вывод о том, что суммация связывается с функцией лабиринтных структур слуховой системы.

На рис. 5.5, б показаны кривые суммации по данным из двух работ (Кишонас, 1964; Арапова и др., 1972). Видно, что при значительных колебаниях величины суммации критическое время составляет не менее 100 мс.

В части а того же рисунка показана суммационная кривая для слуховых ощущений, вызванных короткими импульсами постоянного тока, составленная по данным А. А. Волохова и др. (1934). Г. В. Гершуни и соавторы показали, что такая кривая является отражением действия импульсов тока на слуховую нерв (Волохов и др., 1934; Андреев и др., 1935). Критическое время суммации в этом случае составляет лишь 0.2 мс.

В части в показаны суммационные кривые, полученные у двух нормально слышащих мужчин 30 и 40 лет при воздействии на ушной лабиринт коротких импульсов фокусированного ультразвука. Представлены результаты шести опытов, в каждом из которых использовались импульсы разной длительности из диапазона 0.05—40 мс. Видно, что во всех случаях, несмотря на разную величину суммации, критическое время составляет 0.5—1 мс, т. е. на 2 порядка меньше соответствующего времени для звуковых стимулов.

Казалось бы, различия критического времени суммации в случаях использования звука и ультразвука подтверждают заключение о разных местах приложения звукового и ультразвукового стимулов в лабиринте, но возникает вопрос, не является ли различие в критическом времени отражением способности одних и тех же структур по-разному реагировать на короткое (ультразвук) и более длительное (звук) время нарастания амплитуды стимула.

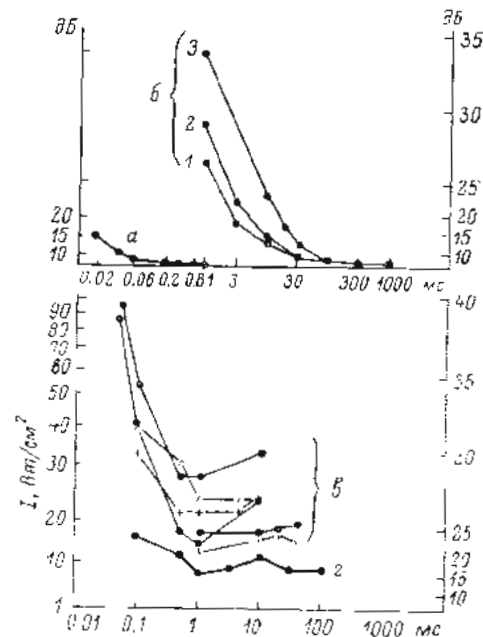


Рис. 5.5 Суммационные кривые, полученные при воздействии на ухо нормально слышащих испытуемых короткими импульсами: электрического тока (а), звука (б), фокусированного ультразвука частотой 2.47 МГц (а), фокусированного ультразвука, модулированного по амплитуде шумом (а).

а — по данным Волохова и др., (1934); б: 1, 2 — по данным Кишонаса (1964); 3 — по данным Араповой и др., (1972); 1 — шум; 2, 3 — тон 1000 Гц; в — собственные данные и исследования совместно с А. С. Розенблюмом и В. Л. Пудовым на двух нормально слышащих испытуемых. Каждая кривая — результат опыта на одном из испытуемых; — кривая для одного из этих нормально слышащих испытуемых. По оси абсцисс — длительность импульсов, мс; по оси ординат — для а (слева) — интенсивность электрического стимула относительно тона ребазы, дБ; для б (справа) — интенсивность звукового стимула от уровня порога при длительности звука 1000 мс, дБ; для в, а (слева) — интенсивность ультразвука, Вт/см²; справа — интенсивность ультразвука от уровня 1 Вт/см², дБ.

В литературе имеются сведения о том, что различение изменений во времени нарастания звуковых стимулов ухудшается с возрастом. Если люди до 40 лет улавливают разницу в 4 мс, то в возрасте 51—60 лет — 10 мс. Способность различения разницы во времени нарастания амплитуды звуковых стимулов не изменяется при различных формах тугоухости периферической природы и поэтому связывается с функцией центральных отделов слуховой системы (Сагалович, Цукалова, 1978). Явление суммации относится к функции периферических рецепторных приборов; к тому же испытуемые при исследовании звуковыми и ультразвуковыми стимулами не отличались по возрасту. Кроме того, в приведенных данных литературы речь идет о способности к различению разного времени нарастания амплитуды стимулов, т. е. о дифференциальном пороге — функции центральных отделов слуховой системы, а не о различиях ответной реакции в зависимости от времени нарастания амплитуды одиночно предъявляемых стимулов. Такие различия в принципе могут зависеть и от функции структур, которая находится в ушном лабиринте. При исследовании с тональными и шумовыми короткими сигналами разницы в критическом времени суммации не было установлено (рис. 5.5, б), что не подтверждает предположение о влиянии времени нарастания амплитуды стимула на величину критического времени суммации. Однако в этом случае использовались звуковые стимулы. Был необходим контрольный опыт со стимулами ультразвука.

Импульсы ультразвука частотой 2.47 МГц длительностью от 0.1 до 100 мс в режиме одиночного предъявления были промодулированы по амплитуде белым шумом в полосе 20 Гц—20 кГц. Максимальная глубина модуляции устанавливалась по обнаружению признаков перемодуляции, которые определялись по появлению на экране осциллографа светящихся участков (черточек) на осевой линии модулированного сигнала. Измерялись пороги слуховых ощущений, возникающих в ответ на предъявление ультразвуковых импульсов разной длительности, модулированных по амплитуде шумом. Затем была построена суммационная кривая, которая представлена на рис. 5.5, а. Видно, что критическое время суммации составило 1 мс, не отличаясь от времени при исследовании с прямоугольными импульсами ультразвука (рис. 5.5 в). Таким образом, разное критическое время суммации для звуковых и ультразвуковых коротких сигналов не связано с их различиями по времени нарастания амплитуды, а является, вероятно, показателем разных мест приложения звукового и ультразвукового стимулов в ушном лабиринте.

Резюмируем приведенные данные и рассуждения. Критическое время суммации является отражением функции периферического аппарата слуховой системы. Различия величины критического времени для разных стимулов (электрический ток, ультразвук, звук) свидетельствуют о разных местах их приложения в ушном лабиринте. Местом приложения звуковых стимулов считаются,

как известно, клеточные рецепторные структуры: критическое время суммации больше 100 мс (рис. 5.5, б). Место приложения электрических импульсов — волокна слухового нерва: критическое время суммации менее 0.2 мс (рис. 5.5, а). Для ультразвуковых импульсов критическое время суммации 0.5—1 мс ближе к электрическому току, чем к звуку. Ток может действовать раздражающе на миелинизированные нервные волокна, ультразвук не обладает такой способностью, но раздражает свободно нервные окончания. В ушном лабиринте с этими окончаниями сходны по строению так называемые афферентные терминалы, которыми в улитке являются дендриты клеток спирального ганглия. Следовательно, в ушном лабиринте ультразвуковой стимул с наибольшей вероятностью может действовать на афферентные терминалы.

В гл. 4.7 изложены данные о том, что при направлении пучка модулированных по амплитуде ультразвуковых волн к ушному лабиринту в тканях головы может происходить демодуляция ультразвука, т. е. выделение звука с частотой, равной частоте огибающей ультразвука. О возможности преобразования ультразвукового стимула в звуковой свидетельствуют авторы, проводившие исследования на кошке (Foster, Wiederhold, 1978). В их исследованиях были получены результаты, сходные с описанными в гл. 4.5 на лягушках, но ультразвуком облучалась слуховая кора, а не ушной лабиринт. Таким образом, при направлении ультразвука в ушной лабиринт через ткани головы возможны преобразования ультразвука и в тканях, и в лабиринте.

В свете изложенного ультразвуковое слухопротезирование, вероятно, может быть успешным при тугоухости или глухоте с частичной или полной гибелью рецепторных элементов, но с сохранением афферентных терминалов. В этом случае целесообразно наиболее полно обеспечить непосредственное воздействие ультразвуком на лабиринт и в то же время по возможности уменьшать потери ультразвуковой энергии вследствие затухания в тканях головы. Добиться более оптимального воздействия ультразвука на лабиринт представляется возможным как минимум двумя путями: во-первых, более точным направлением пучка ультразвуковых волн на лабиринт, что достижимо с помощью координатных устройств или жесткой фиксации излучателя на голове в нужном положении; во-вторых, приближением излучателя к лабиринту, точнее, к афферентным терминалам, что может быть достигнуто, например, имплантацией миниатюрного излучателя рядом с ушным лабиринтом (в тканях или барабанной полости) или даже в сам лабиринт при полной гибели его рецепторных элементов.

При решении вопроса о целесообразности использования ультразвука у лиц со значительной или полной двухсторонней потерей слуха возникает вопрос о том, являются ли вызванные ощущения слуховыми, или они могут быть вибраторными, связанными с действием ультразвука на другие рецепторные приборы. До последнего времени в литературе отсутствуют достаточно четкие кри-

терии различения ощущений слуха и вибрации. В Ленинградском институте по болезням уха, носа, горла и речи проведены исследования, в процессе которых нормально слышащие здоровые испытуемые сравнивали ощущения, возникающие при действии модулированного по амплитуде фокусированного ультразвука (частота 2,47 МГц) на ушной лабиринт и на тыльную поверхность пальца руки. Ощущения при воздействии на палец резко отличались от слуховых, хотя в обоих случаях использовалась одинаковая полоса частот амплитудной модуляции, приблизительно 100—1000 Гц. Ощущения при действии на ушной лабиринт были, как уже описано в гл. 4.6, обычными слуховыми; при действии на палец ощущения отличались по субъективной характеристике, по области наибольшей чувствительности, которая соответствовала частоте модуляции 250 Гц, по отсутствию частотного различения в указанной полосе.

Полученные отличия позволяют точно установить, какого рода ощущения, слуховые или иные, испытывает глухой человек при действии на ушной лабиринт фокусированного ультразвука. Это поможет уточнить показания к ультразвуковому слухопротезированию и легче выделить контингент нуждающихся в нем, а также поможет искать пути введения человеку информации с помощью ультразвука, используя другие сенсорные системы, кроме слуховой.

5.3. Возможности применения в других областях

Исследования, проведенные у здоровых людей с помощью фокусированного ультразвука, позволили выделить несколько видов ощущений боли в зависимости от рода ткани, в которой был расположен центр фокальной области (см. гл. 4.3, 4.4). Возникло предположение о существовании большего, чем найдено, количества видов боли, в частности, возникающих при раздражении капсулы или паренхимы различных внутренних органов. Если действительно существуют такие виды боли, то их пороги могут изменяться при различных заболеваниях внутренних органов, например гепатитах, панкреатитах, гломерулонефритах, распознавание которых нередко затруднено.

Известно, что регенерация тканей сопровождается появлением новообразованных рецепторных структур и постепенным восстановлением чувствительности (Сергеев, 1963). Вероятно, что при переломах костей болевые пороги надкостницы в области перелома должны быть изменены по сравнению с нормой. Это подтвердилось при экспериментальной проверке. Целесообразно ли по времени восстановления нормальных болевых порогов надкостницы более точно, чем в настоящее время, судить о сроках заживления переломов?

С доказательством существования и количественным описанием порогов различных видов боли связан вопрос о возможности избирательной блокады отдельных видов боли. Такая блокада могла бы

позволить воздействовать на определенные органы и ткани без исключения сознания больного, но с наличием так называемой сторожевой боли в соседних областях, служащей для врача в качестве контроля. Вопросы избирательной блокады, над которыми работают фармакологи, не могут быть решены без надежного количественного контроля обезболивающего эффекта. Таким контролем может быть измерение порогов болевых ощущений в нужной области на поверхности тела или в глубине до и после блокады.

Представляются плодотворными попытки применить ультразвук с целью расширения возможностей пеллокалывания как для поиска активных точек, так и для воздействия на них. Окажет ли ультразвук действие, аналогичное иглам, или проявится его специфическое влияние на чувствительные точки, покажут исследования.

Специалисты в разных областях экспериментальной физиологии и медицины, знакомые с действием фокусированного ультразвука, возможностями его применения в ашпартурой, описанными в этой книге, могут выбрать самые разнообразные пути исследования в своей области. Не являясь всесторонними специалистами, авторы могут лишь конспективно наметить некоторые области, где, по их мнению, могут быть перспективными исследования с фокусированным ультразвуком.

Представляется чрезвычайно полезной работа по составлению «карты» величин порогов разных видов чувствительности на всей кожной поверхности тела человека. Помимо важных сведений по физиологии соматосенсорной системы карта дала бы эталонные сведения для оценки величин порогов при различной патологии. В терапии и неврологии знание величин порогов необходимо для диагностики ряда заболеваний и наблюдения за динамикой их течения.

Практические исследования с применением данных о раздражающем действии фокусированного ультразвука могут быть выполнены в дерматологии при патологическом изменении чувствительности кожи; в психиатрии — для диагностики заболеваний и наблюдения за их течением, так как предполагается, что пороги ощущений при некоторых душевных заболеваниях изменены.

Необходимо подчеркнуть, что особенно плодотворными представляются исследования, сочетающие физиологическое и клиническое направления, при этом оба направления взаимно обогащаются. В этой связи полезно стимулировать исследования по выявлению возможности раздражающего действия ультразвука на органы зрения, обоняния, вкуса; на специализированные органы чувств животных, например термо- и электрочувствительные. Кроме накопления узкоспециальных знаний, которые являются необходимым стимулом в развитии лечебной медицины, результаты могут оказаться полезными для формирования общих представлений об отличиях и сходстве в функциях различных сенсорных систем.

Глава 6. Другие возможности применения фокусированного ультразвука в медицине

6.1. Воздействие на структуры глаза

В середине 60-х годов американские ученые предложили использовать фокусированный ультразвук при хирургическом лечении отслойки сетчатки. При таких операциях на глазном дне требуется создать локализованные очаги воспаления — коагуляционного некроза, которые захватывают отслоившуюся часть сетчатки и впоследствии превращаются в рубцовые спайки. Была проведена серия экспериментов (Purnell et al., 1964a, 1964b; Rosenberg, Purnell, 1967; Torchia et al., 1967) по исследованию возможностей применения фокусированного ультразвука для создания очагов коагуляционного некроза на глазном дне кроликов.

Использовались два типа фокусирующих излучателей (Purnell et al., 1964b), работавших на основе плоской кварцевой пластины с фокусирующей линзой из полистирола. Первая из фокусирующих систем работала на частоте 3.5 МГц при расчетной максимальной интенсивности в фокусе 900 Вт/см², вторая — на частоте 7 МГц соответственно при интенсивности 60 Вт/см². Фокусное расстояние излучателей составляло 102 и 85 мм. Облучение сетчатки длилось 0.5—10 с, как правило, в импульсном режиме со скважностью, равной 2. Получены очаги некроза диаметром 1—2 мм. Начальные изменения наблюдались немедленно после облучения, но наиболее заметно проявлялись через 12—24 ч. Сначала возникал отек, на 4—5-й день наблюдались пролиферативный процесс и пигментация, затем наступало рубцевание. Процесс заканчивался через 4 нед. Если экспозиция превышала 2.5 мин, возникали тяжелые и необратимые изменения: кровоизлияния, дефекты сетчатки и ее отслойка, перфорация склеры. Чувствительным оказался хрусталик: при длительности облучения в 3.5 с образовывалась катаракта. Были проведены специальные исследования параметров ультразвуковых доз, при которых возникала такая искусственная катаракта (Torchia et al., 1967; Sokollu, 1972a). Результаты цитированных выше работ, выполненных более чем на 500 глазах животных, дали основания надеяться на возможность клинического применения фокусированного ультразвука при операциях по поводу отслойки сетчатки.

Однако позднее Сокоглу (Sokollu, 1972b) на основании опытов, выполненных с фокусирующими системами на частотах 3,

7, 10 и 15 МГц, пришел к заключению о нецелесообразности применения фокусированного ультразвука при отслойке сетчатки. Используемые в экспериментах фокусирующие системы (Rosenberg, Purnell, 1967) были весьма громоздкими, а с точки зрения простоты ультразвуковой метод уступал методам с лазерной техникой и фотокоагуляцией. Кроме того, при использовании фокусированного ультразвука наблюдались неконтролируемые побочные эффекты: поражения тканей по ходу распространения ультразвукового пучка, а также в районах, удаленных от цели (по-видимому, вследствие отражения ультразвукового пучка от глазного дна под разными углами).

Исследована возможность применения фокусированного ультразвука для размягчения тканей хрусталика, чтобы облегчить его удаление при факоэмульсификации (диспергирующем воздействии на плотные структуры хрусталика, образующиеся при катарактах) (Coleman et al., 1971). Облучение фокусированным ультразвуком производилось на частоте 4.2 МГц при интенсивности 100—500 Вт/см² и длительности воздействия 2—60 с. Использовался импульсный режим с частотой посылок 10 Гц и скважностью 2. Диаметр фокальной области составлял 2 мм. Авторами был получен отрицательный результат: воздействие фокусированным ультразвуком не только не приводило к размягчению тканей хрусталика, но, наоборот, резко повышало их плотность. Исходя из этого, авторы вынесли заключение о бесперспективности клинического применения фокусированного ультразвука для воздействия на хрусталик глаза.

Известно, что при хирургическом лечении катаракты удаление полупрозрачного хрусталика (особенно на близоруких глазах и у детей) протекает более сложно, чем удаление целиком помутневшего хрусталика. В последнем случае легче обеспечить его полное удаление и тем самым предотвратить возможные послеоперационные осложнения, связанные с оставлением в глазу частиц хрусталика или с развитием воспалительных явлений (так называемого факогенного увеита), требующих специального лечения.

Возможность искусственного форсирования созревания катаракты представляется особенно полезной перед хирургическим вмешательством на глазах с уже имеющейся патологией, поскольку повторные хирургические вмешательства в этих случаях связаны с большим риском.

Исследования возможности применения фокусированного ультразвука для ускорения «созревания» катаракты были проведены Московским НИИ глазных болезней им. Гельмгольца и Акустическим институтом АН СССР (Нарбут, Гаврилов, 1973; Гаврилов и др., 1974; Нарбут и др., 1974). Опыты проводились при помощи ультразвукового генератора УЗГМ-100, снабженного фокусирующим излучателем с резонансной частотой 2.7 МГц. Генератор обеспечивал работу как в непрерывном, так и в импульсном ре-

жиме облучения. Рабочим элементом фокусирующего излучателя служила пьезокерамическая пластина, представляющая собой по форме часть сферической оболочки; фокусное расстояние излучателя было 70 мм, угол схождения лучей — 31° . Акустическая мощность излучателя, измеренная радиометрическим способом, составляла около 20 Вт. Интенсивность ультразвука в фокальной области плавно регулировалась до 1000 Вт/см^2 . Размеры фокальной области были следующими: диаметр 1,4 мм, длина 7,5 мм. Конструкция фокусирующего излучателя (рис. 6.1) позволяла

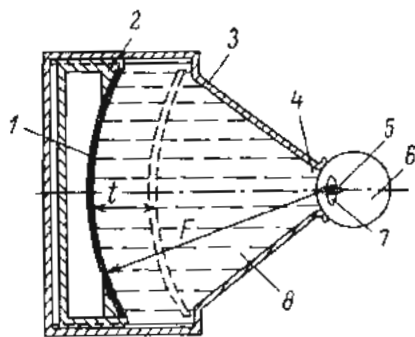


Рис. 6.1. Фокусирующий излучатель для воздействия на различные участки глаза (схема).

1 — пьезокерамическая пластина; 2 — механизм для перемещения пластины по оси излучателя; 3 — корпус излучателя; 4 — звукопрозрачная пленка; 5 — фокальная область; 6 — глаз; 7 — хрусталик; 8 — деаэрированная вода; F — фокусное расстояние; t — интервал перемещения пластины 1.

контролируемым образом менять положение фокальной области в глазу в пределах 3—22 мм по оси излучателя от места его контакта с глазом. Это давало возможность локализовывать фокальную область в глазу на протяжении от передней поверхности хрусталика до сетчатки.

В предварительных опытах осуществлялось воздействие фокусированным ультразвуком на изолированный хрусталик с целью ориентировочного определения ультразвуковых доз, приводящих к получению желаемого аффекта, а также оценки степени нагрева сред, окружающих хрусталик. Хрусталик глаза кролика помещался в стеклянный стаканчик с физиологическим раствором температурой 30°C , объем которого (2 см^3) приблизительно соответствовал объему жидкости, окружающей хрусталик в глазу. Излучатель устанавливали таким образом, чтобы фокальная область локализовалась внутри хрусталика.

Оказалось, что при интенсивности ультразвука в фокальной области 400 Вт/см^2 и выше и длительности облучения порядка секунд в хрусталике возникали помутнения, воспроизводящие форму фокальной области. Помутнения были белого цвета, с четкими границами и с плотной консистенцией. С увеличением экспозиции размеры помутнений увеличивались, но не превышали размеров фокальной области. Измерения температуры окружающей хрусталик жидкости показали, что при интенсивности 1000 Вт/см^2 и экспозиции 15 с повышение температуры было не выше $0,5^\circ \text{C}$, что вполне допустимо для тканей глаза.

Было исследовано также влияние фокусированного ультразвука на хрусталик глаза кролика *in vivo* и изучены изменения в тканях и функции глаза после облучения. Эксперименты про-

ведены на 20 животных, у которых облучался правый глаз, а левый являлся контрольным. Воздействие ультразвуком осуществлялось после местной анестезии (0,5 %-ный раствор дикаина вводился в конъюнктивальную полость; предварительно 1 %-ным раствором атропина расширялся зрачок). Для обеспечения акустического контакта между излучателем и глазом в конъюнктивальную полость облучаемого глаза закапывалось вазелиновое масло; маслом смазывалась также поверхность звукопрозрачной пленки, установленной на корпусе излучателя. Фокальная область локализовалась внутри хрусталика. Рабочий момент облучения показан на рис. 6.2.

Использовались интенсивности ультразвука от 50 до 1000 Вт/см^2 при длительностях воздействия от долей секунды до 45 с. Начальные помутнения в хрусталике возникали, например, при интенсивности 400 Вт/см^2 и длительности воздействия в несколько десятых долей секунды. Перемещением фокальной области по объему хрусталика удавалось вызвать его полное помутнение. Наиболее четко наблюдаемые помутнения различных размеров и формы возникали при той же интенсивности и экспозициях 5—10 с.

На рис. 6.3 показано несколько отдельных помутнений в хрусталике, вызванных фокусированным ультразвуком, напоминающих по форме фокальную область. На рис. 6.4 изображены помутнения, объединившиеся в единый конгломерат. При максимальной (1000 Вт/см^2) интенсивности ультразвука и локализации фокальной области в передних слоях хрусталика иногда наблюдались ожоги роговицы. Значения пороговых ультразвуковых доз, требуемых для образования помутнений в хрусталике, представлены на рис. 6.5, 1.

Был рассмотрен физический механизм образования помутнений в тканях хрусталика под действием фокусированного ультразвука. С помощью акустической аппаратуры, предназначенной для контроля наличия или отсутствия ультразвуковой кавитации в биологических тканях (подробно см. гл. 3.4), было установлено, что кавитация в хрусталике не возникала даже при максимальных интенсивностях ультразвука и длительности воздействия порядка нескольких секунд. Таким образом, явление кавитации не может быть признано ответственным за образование катаракт под воздействием фокусированного ультразвука.

При указанных режимах облучения хрусталика весьма значительно тепловое действие ультразвука. На рис. 6.5 показаны линии равных температур с параметром ΔT (приращение температуры по сравнению с первоначальной температурой хрусталика). Величины ΔT определялись по формуле 2.1; при расчетах величина коэффициента поглощения ультразвука в тканях хрусталика была принята равной $0,43 \text{ см}^{-1}$ при частоте 2,7 МГц (Фридман, 1973). Из графика видно, что ход линии пороговых ультразвуковых доз удовлетворительно согласуется с ходом линии

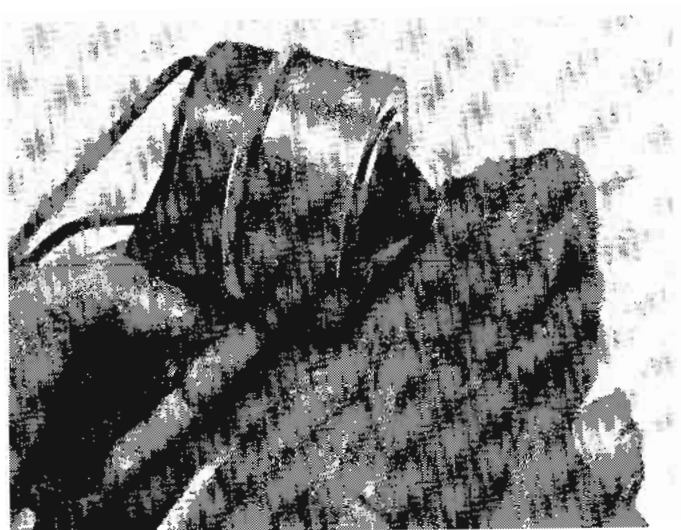


Рис. 6.2. Облучение фокусированным ультразвуком хрусталика глаза кролика.

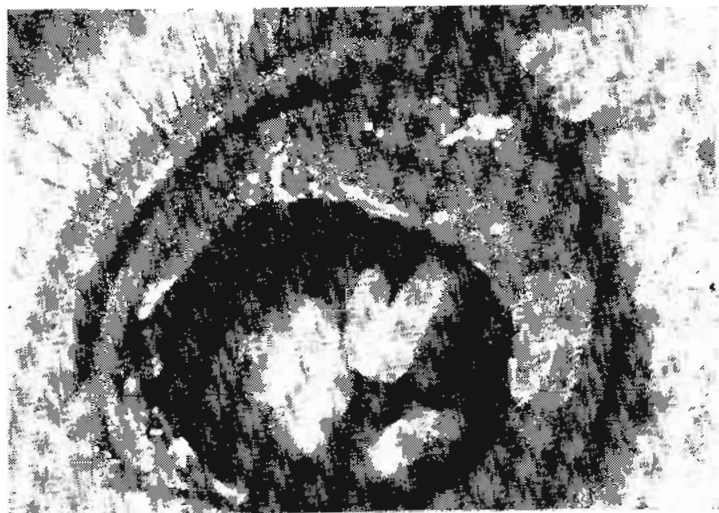


Рис. 6.3. Разъединенные помутнения в хрусталике, вызванные фокусированным ультразвуком.

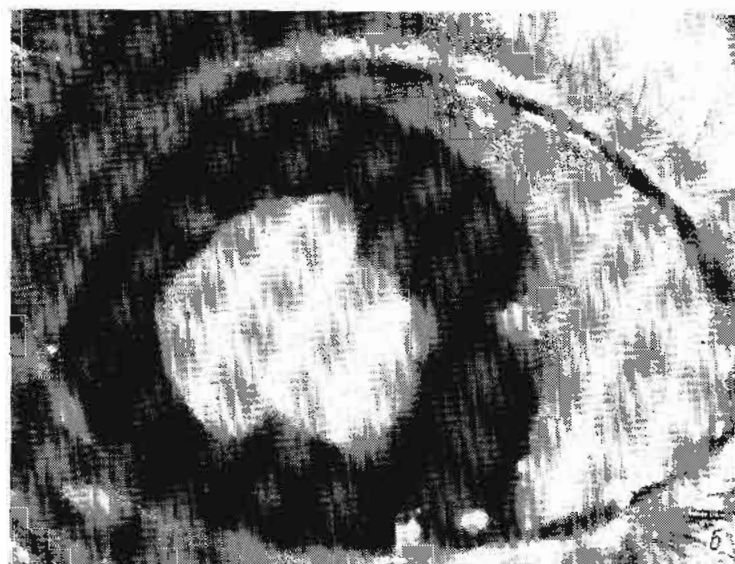
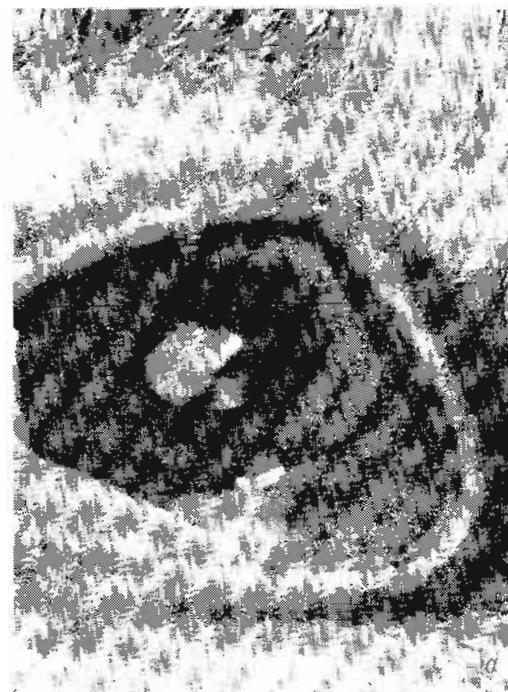


Рис. 6.4. Два случая (а, б) искусственной катаракты, созданной с помощью фокусированного ультразвука.

равных температур с параметром ΔT , равным 20°C . Известно (Sokollu, 1972a), что температура денатурации белка в ткани хрусталика приблизительно составляет 54°C (ΔT равно 17°C), что хорошо согласуется с полученной величиной ΔT . Таким образом, наиболее вероятным механизмом, ответственным за помутнение хрусталика, является тепловое действие ультразвука. Напомним, что по данным, изложенным в гл. 2.4, тепловое разрушение тканей головного мозга животных под действием фокусированного ультразвука также наблюдалось при величинах ΔT около 20°C .

Следует, однако, заметить, что консистенция очагов коагуляционного некроза, появившихся в результате действия фокусиро-

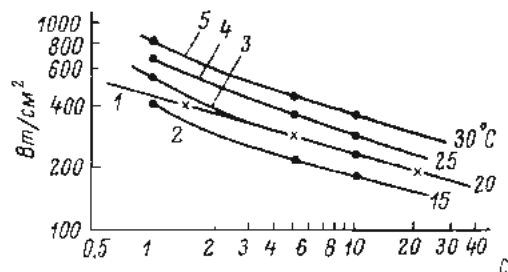


Рис. 6.5. Пороговые ультразвуковые дозы, требующиеся для образования помутнений в хрусталике (I).

2—5 — линии равных температур с разным параметром ΔT . По оси абсцисс — время ультразвукового воздействия, с; по оси ординат — интенсивность ультразвука в фокальной области, Вт/см².

ванного ультразвука, была значительно более плотной, чем при обычном нагревании хрусталика до температуры $60\text{--}90^\circ\text{C}$ (проверено в специальных контрольных опытах). Этот факт свидетельствует о том, что в процессе искусственного образования катаракт определенную роль могут играть и другие факторы, например коагуляция частиц биологической среды в интенсивном ультразвуковом поле.

Естественно, что применение ультразвукового метода ускорения «созревания» катаракт в клинической офтальмологии возможно лишь после детального изучения побочных эффектов ультразвукового облучения. В связи с этим были проведены исследования возможного побочного действия фокусированного ультразвука при моделировании катаракты (Нарбут и др., 1974).

В частности, изучалось влияние 10-секундного облучения хрусталика фокусированным ультразвуком частотой 2.7 МГц, интенсивностью 400 Вт/см² на содержание белков и гексозаминов в жидкости (влаге) передней камеры глаза и стекловидном теле. Концентрация белков и гексозаминов определялась через 20 мин, 3 дня и 2 нед после облучения (Нарбут и др., 1974). За норму принималось содержание белков, равное 2 мг/мл в жидкости передней

камеры и 2.6 мг/мл — в стекловидном теле, а гексозаминов соответственно — 3.4 и 3.7 мг%.

Результаты экспериментов сведены в табл. 6.1, из которой видно, что после облучения хрусталика фокусированным ультразвуком содержание белков в передней камере и стекловидном теле возрастало, причем более заметно на необлученном (парном) глазу, чем на облученном. В обоих глазах ко второй неделе оно приближалось к норме.

Таблица 6.1

Концентрация белка и гексозаминов во влаге передней камеры (ПК) и стекловидном теле (СТ) в разное время после облучения глаза фокусированным ультразвуком (интенсивность 400 Вт/см², экспозиция 10 с) (по: Нарбут и др., 1974)

	Концентрация белка, мг/мл, через:			Концентрация гексозаминов, мг%, через:		
	20 мин	3 дня	2 нед	20 мин	3 дня	2 нед
В облученном глазу:						
во влаге ПК	3.1±0.7	6.3±2.0	2.6±0.6	8.0±0.6	5.8±1.0	6.9±0.4
в СТ	4.2±0.8	3.3±0.7	3.0±0.6	4.8±0.2	5.9±0.1	7.6±0.8
В необлученном глазу:						
во влаге ПК	7.3±3.0	6.0±2.0	3.1±0.5	6.5±1.0	6.9±0.7	6.5±0.4
в СТ	7.5±2.0	3.0±0.1	2.1±0.4	3.4±0.8	5.9±0.1	8.3±0.4

Концентрация гексозаминов в камерной влаге и стекловидном теле обоих глаз также увеличивалась после облучения хрусталика одного из глаз. Но это повышение более резко проявлялось в облученном глазу. Ко второй неделе концентрация гексозаминов в камерной жидкости и в стекловидном теле постепенно возрастала в обоих глазах и превышала норму в 2—3 раза. При этом в жидкости передней камеры облученного глаза гексозаминов содержалось несколько больше, чем в необлученном, а в стекловидном теле — наоборот: в облученном глазу их было меньше, чем в необлученном.

То обстоятельство, что содержание белков и гексозаминов во влаге передней камеры и стекловидном теле облученного глаза не превышало, а иногда было даже ниже их содержания при рефлекторном подъеме в необлученном глазу, свидетельствует о том, что ответная биохимическая реакция облученного глаза на воздействие фокусированным ультразвуком интенсивностью 400 Вт/см² с экспозицией 10 с выражена относительно слабо и не носит патологического характера.

Кроме того, было изучено влияние облучения хрусталика фокусированным ультразвуком интенсивностью 400 Вт/см² с экспозицией 10 с на электроретинограмму (ЭРГ) облученного и пар-

ного глаза кролика. (Изменения в характере ЭРГ считаются показателем функционального состояния фоторецепторов сетчатки).

Биопотенциалы сетчатки регистрировались при помощи 15-канального энцефалографа, для ее стимуляции светом использовался импульсный осветитель. Отведение потенциалов осуществлялось с помощью серебряных электродов, смонтированных в контактную линзу, укрепляемую под веками животного, индифферентный электрод вводился под кожу головы. Об изменениях в характере ЭРГ судили по величине амплитуды волны «в», которая является показателем физиологической активности фоторецепторов сетчатки.

Электроретинографическое исследование проведено на обоих глазах (облученном и парном) десяти кроликов как до облучения фокусированным ультразвуком, так и после: через 10 мин, 3 дня, 2 нед и 2 мес.

Результаты исследований показали, что волна «в» ЭРГ возрастала в облученном и парном глазу сразу же после облучения фокусированным ультразвуком интенсивностью 400 Вт/см^2 с экспозицией 10 с. Это возрастание постепенно увеличивалось и к концу второй недели составляло 181 мВ на облученном глазу и 188 мВ на необлученном (исходный уровень 140—150 мВ на обоих глазах). Через 2 мес после облучения амплитуда волны «в» возвращалась к исходному уровню. Полученные результаты демонстрируют преходящие функциональные изменения в обоих глазах после облучения хрусталика фокусированным ультразвуком интенсивностью 400 Вт/см^2 с экспозицией 10 с. Механизм такого влияния пока не вполне ясен, но, по-видимому, связан с тепловым и, возможно, механическим действием фокусированного ультразвука на облученный глаз и рефлекторным воздействием на необлученный.

То обстоятельство, что сразу после облучения наступало постепенное возрастание амплитуды волны «в», а потом (ко второму месяцу после облучения) амплитуда волны возвращалась к исходному уровню, свидетельствует об отсутствии стойких неблагоприятных последствий, связанных с действием ультразвука на сетчатку.

Таким образом, образование катаракты с помощью фокусированного ультразвука при определенных режимах воздействия не сопровождается развитием патологических изменений в тканях глаза и в функциональном состоянии фоторецепторов сетчатки, что является основанием для использования описанного метода в экспериментальной и клинической офтальмологии (Моисеева, Гаврилов, 1977). Для проведения подобных исследований целесообразно применять фокусирующие излучатели с небольшими габаритами и весом. Схематическое изображение подобного излучателя представлено на рис. 6.6. Для упрощения конструкции, уменьшения габаритов и веса целесообразно использовать излучатель с фиксированным расстоянием от пленки до фокальной

области в отличие от описанного ранее (рис. 6.4) излучателя, позволяющего изменять это расстояние в пределах 3—22 мм.

В последнее время интересы специалистов-офтальмологов вновь обратились к возможности клинического применения фокусиру-

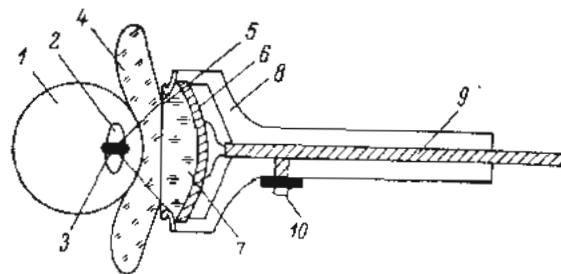


Рис. 6.6. Фокусирующий излучатель для воздействия на хрусталик глаза.

1 — глаз; 2 — хрусталик; 3 — фокальная область; 4 — мешок из звукопрозрачной (например, полиэтиленовой) пленки, заполненный водой; 5 — звукопрозрачная пленка, натянутая на корпус излучателя; 6 — излучающая пьезокерамическая пластина, представляющая собой по форме часть сферической оболочки; 7 — дегазированная вода; 8 — корпус излучателя; 9 — кабель для подачи питающего напряжения на излучающую пластину; 10 — микровыключатель.

ванного ультразвука для воздействия на патологически измененные структуры глазного дна для образования очагов коагуляционного некроза при вмешательствах по поводу отслойки сетчатки и т. д. Как известно, использованию фокусированного ультразвука

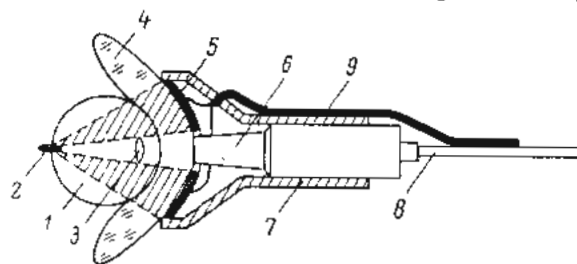


Рис. 6.7. Фокусирующий излучатель для воздействия на участки глазного дна.

1 — глаз; 2 — фокальная область; 3 — хрусталик; 4 — мешок из звукопрозрачной (например, полиэтиленовой) пленки, заполненный дегазированной водой; 5 — вогнутая излучающая пьезокерамическая пластина; 6 — стандартный ультразвуковой диагностический зонд; 7 — корпус излучателя; 8 — кабель диагностического зонда; 9 — кабель для подачи высокочастотного напряжения на фокусирующий излучатель.

для решения этих задач препятствует ряд обстоятельств. Наибольшие затруднения связаны главным образом с помутнением хрусталика, через который проходит значительная часть излучаемой ультразвуковой энергии, а также с точным совмещением фокальной области с предполагаемым участком воздействия, например опухолью или отслоившейся сетчаткой.

Для преодоления указанных затруднений предложена новая конструкция излучателя (Гаврилов и др., 1977), показанная

на рис. 6.7. Она состоит из расположенных соосно фокусирующего излучателя с отверстием в центре пьезокерамической излучающей пластины, а также ультразвукового диагностического зонда, подключенного к стандартному эхоофтальмографу (например, типа «Эхо-21»). Использование стандартной ультразвуковой диагностической аппаратуры позволяет офтальмологу наблюдать в привычном для специалиста виде эхо-сигналы, соответствующие отражению ультразвука от различных участков глаза, в том числе и от патологически измененных структур. Зная фокусное расстояние вогнутой пьезокерамической пластины, несложно совместить местоположение фокальной области с предполагаемым участком воздействия и тем самым обеспечить прицельное облучение заданных внутриглазных структур. Дополнительным достоинством описанного устройства является предотвращение побочных эффектов, связанных с помутнением хрусталика за счет поглощения в нем ультразвуковой энергии. Как видно из рис. 6.7, хрусталик находится в зоне акустической тени, что исключает возможность его поражения под действием фокусированного ультразвука. Такого рода поражение может иметь место при использовании обычных фокусирующих систем, предназначенных для воздействия на глубокие структуры глаза. Можно полагать, что описанная конструкция излучателя позволит избежать перечисленных ранее затруднений, препятствующих использованию фокусированного ультразвука для локального воздействия на патологически измененные структуры глазного дна.

Представляют интерес также исследования возможности применения фокусированного ультразвука для перемещения отслоившейся сетчатки к главному дну, для снижения внутриглазного давления и для воздействия на внутриглазные опухоли. Однако в настоящему времени такие исследования носят самый предварительный характер.

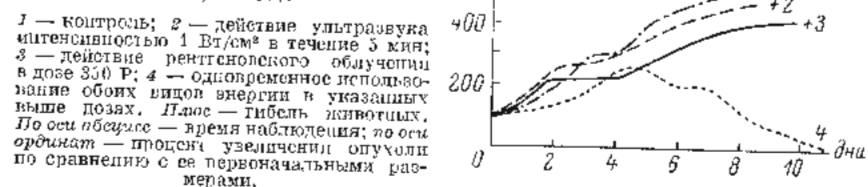
6.2. Ультразвук как средство повышения противоопухолевой активности лучевой терапии

Наряду с разрушением опухолей интересны и другие возможности применения ультразвука в онкологии, например с целью повышения биологической эффективности лучевой терапии опухолей. В одной из первых подобных работ (Woeber, Zink, 1950) было показано, что одновременное ультразвуковое и рентгеновское облучение приводило к более заметному противоопухолевому эффекту по сравнению с одним рентгеновским. Результаты исследований в этом направлении суммированы в работе Вебера (Woeber, 1965). Гистологическими методами изучались изменения в клетках карциномы Уокера 256 у крыс, вызываемые ультразвуком, гипертермией (в горячей ванне) и диатермией. Наряду с изменениями явно термической природы действие ультразвука сопровождалось

некоторыми специфическими особенностями, которые автор объясняет влиянием на клетки механического фактора.

В последующих опытах осуществлялось одновременное воздействие на опухоль рентгеновским излучением в дозе 350 Р и ультразвуком интенсивностью 1 Вт/см² при частоте 1 МГц. Результаты опыта, выполненного на 120 животных (по 30 в каждой группе) представлены на рис. 6.8. Видно, что при комбинированном режиме воздействия (кривая 4) размеры опухоли увеличивались в течение первых пяти дней, затем уменьшались, и по прошествии 11 дней все опухоли полностью рассосались. К этому времени в остальных группах животные погибали. В дополнительных опытах подобного эффекта удавалось достичь с помощью од-

Рис. 6.8. Изменение размеров карциномы Уокера при различных способах воздействия на опухоль (по: Woeber, 1965).



ного рентгеновского излучения в дозе 600 Р, что на 250 Р, т. е. на 40% больше, чем при использовании комбинированного режима воздействия.

Были проведены также клинические наблюдения над 50 больными с различными видами рака кожи. При комбинированном режиме воздействия доза 3000—4000 Р в сочетании с одновременным действием ультразвука интенсивностью 0,2—0,3 Вт/см² приводила к лечебному эффекту, аналогичному рентгенотерапии при дозах 4000—6000 Р. Для акустического согласования излучателя с телом пациента использовался тонкий слой жидкого парафина. Облучались опухоли, расположенные на относительно ровных участках тела. Полученные результаты Вебер связывает в основном с тепловым действием ультразвука, которое повышало радиочувствительность опухоли. Определенный вклад в наблюдаемые эффекты, по мнению автора, могут также вносить механические факторы.

Результаты Вебера вызвали интерес и стимулировали проведение исследований по комбинированному применению рентгеновских лучей и ультразвука для воздействия на опухоли. В частности, было обнаружено уменьшение на 50% дозы рентгеновского облучения, требуемой для регрессии опухолей животных при одновременном воздействии на опухоль ультразвуком интенсивностью 8,4 Вт/см², с частотой 1 МГц и экспозицией 4 мин. Поскольку лечебный эффект исчезал при охлаждении тканей, авторы

пришли к выводу, что эффект был обусловлен теплом, выделяемым в опухоли за счет поглощения в ней ультразвуковой энергии (Lohman, Krusen, 1955).

Р. К. Мармур и И. Ф. Ковалев (1966) сообщили о противоопухолевом действии ультразвукового и рентгеновского облучения на карциному Брауна—Пирс. Комбинированное использование ультразвука (частотой 800 кГц, интенсивностью 1.5 Вт/см² при экспозиции 5 мин) совместно с рентгеновским облучением в суммарной дозе 3500—4000 Р (разовая доза 350 Р) приводило к более выраженному противоопухолевому эффекту по сравнению с действием одного рентгеновского облучения в суммарной дозе 8000—8500 Р (разовая доза 450 Р). Этот эффект проявлялся в удлинении сроков жизни животных, уменьшении потери веса, увеличении числа случаев полного распада опухолевой массы и уменьшении числа случаев метастазирования опухоли во внутренние органы (Мармур, Ковалев, 1966). Обсуждалось также комбинированное действие рентгеновского облучения и ультразвука на солидную аденокарциному Эрлиха у мышей. Комбинированный способ лечения (интенсивность ультразвука 0.8 Вт/см²) был более эффективным (Степанов, 1966).

Ультразвук интенсивностью 0.8 Вт/см² (частота 800 кГц, экспозиция 10 сеансов по 5—6 мин) применялся непосредственно перед рентгенотерапией (суммарная доза 3500—5000 рад, разовая доза 360—810 рад) для лечения рака кожи век (Пидорич, 1966). Доза рентгеновского облучения была снижена на 40—42% по сравнению с обычно применяемой. Комбинированный способ лечения привел к хорошему клиническому и косметическому эффекту при сокращении продолжительности лечения (9—10 дней вместо 13—14 дней, необходимых для проведения рентгенотерапии). Во время и после лечения осложнений у больных не наблюдалось. Срок наблюдения — от 1.5 до 2.5 лет.

Наряду с перечисленными данными, свидетельствующими о существовании противоопухолевого эффекта при одновременном ионизирующем и ультразвуковом облучении, имеются работы, в которых подобный лечебный эффект не был обнаружен. В частности, в тщательно контролируемых условиях были проведены соответствующие эксперименты как на культуре клеток опухоли, так и на перевивных опухолях у крыс (Clarke et al., 1970). Методика позволяла уверенно регистрировать изменения радиочувствительности опухолей на 20—30%. В экспериментах на 258 животных применялся метод слепого контроля. Сравнивались показатели роста опухолей для четырех групп животных: 1) контрольных; 2) облученных рентгеновскими лучами в дозе 2000 Р (длительность облучения 35 мин); 3) подвергнутых воздействию ультразвука интенсивностью 1 Вт/см², частотой 1 МГц при экспозиции 35 мин; 4) с одновременным воздействием обоих источников энергии в указанных выше дозах. Оказалось, что показатели групп 1 и 3, а также 2 и 4 не отличались друг от друга. Аналогичные

данные были получены и на культуре клеток. Пытаясь объяснить причину различия полученных данных с результатами Вебера, Кларк и сотрудники, в частности, отмечают, что использование Вебером акустического контакта из жидкого парафина между излучателем и опухолью могло приводить к более существенному повышению температуры опухолей, чем при их методике. В связи с этим, по мнению авторов, существенный практический интерес вызывает исследование температурной зависимости радиочувствительности опухолей.

Несмотря на противоречивость результатов рассмотренных работ, их объединяет общая идея, основанная на предполагаемом изменении радиочувствительности опухолей под влиянием ультразвука, прежде всего за счет его теплового действия.

Несколько иной подход к данной проблеме предложен в работах Л. Р. Гаврилова и соавторов (1973в, 1975а, 1975б), где используется раздельное, разнесенное на определенный интервал времени воздействие на опухоли ультразвуком и ионизирующим излучением. Основой для проведения исследований явились работы Онкологического научного центра АМН СССР (Календо и др., 1971а, 1971б; Календо, 1972; Календо, Журбицкая, 1975; Календо и др., 1975), в которых было показано, что стимуляция обменных процессов в клетках и тканях злокачественных опухолей непосредственно перед воздействием ионизирующей радиации приводила к усилению ее поражающего действия. Стимуляция обменных процессов в биологических объектах вызывалась либо путем их предварительного облучения малыми дозами ионизирующей радиации, либо обработкой химическими веществами. Существенно, что наибольшее усиление биологической эффективности ионизирующего излучения происходило в тех случаях, когда промежуток времени между стимуляцией обменных процессов в клетках и облучением большой дозой радиации составлял 2—5 мин.

Способ усиления радиочувствительности опухолевых клеток путем предварительной стимуляции в них пролиферативных процессов малыми дозами ионизирующего излучения или химическими веществами имеет определенные достоинства, но не исключает и сенсibilизации нормальных тканей, подвергнутых воздействию стимулирующего фактора. Объем тканей с измененной радиочувствительностью при этом может быть значительным. Кроме того, известно, что существующие химические средства радиосенсibilизации опухолей, как правило, высокотоксичны. В связи с этим особый интерес представляет возможность применить ультразвук как средство усиления эффективности ионизирующего излучения, поскольку с помощью фокусирующих систем можно производить локальное «озвучивание» опухоли, не меняя радиочувствительности окружающих нормальных тканей.

В предварительной серии экспериментов было изучено применение ультразвука для стимуляции митотической активности, а также приближенно определялся интервал ультразвуковых

доз, которые приводили к наибольшему стимулирующему эффекту. Эксперименты проводились на культуре раковых клеток человека HeLa: методика подробно описана Г. С. Календо и соавторами (1971б). Изучалось влияние ультразвука малой интенсивности на синтез ДНК в клетках. Облучение осуществлялось с помощью стандартного ультразвукового терапевтического аппарата УТС-1М (частота 880 кГц) при различных сочетаниях интенсивности и длительности воздействия. Было установлено, что существует вполне определенный интервал интенсивностей ультразвука и длительностей воздействия, при которых происходит неспецифическая стимуляция обменных процессов, в частности синтеза ДНК в клетках. Так, при интенсивностях 0.1—0.5 Вт/см² и длительностях воздействия 30 с количество ДНК-синтезирующих клеток увеличивается приблизительно на 22% по сравнению с контролем.

Эти данные позволили провести серию экспериментов, в которых исследовалось влияние предварительного озвучивания злокачественных опухолей животных ультразвуком малой интенсивности на радиочувствительность опухолей. Опыты ставились на белых мышах — самцах весом 20—24 г с привитой саркомой 37. Саркома переносилась подкожно на задние правые конечности. Эксперименты проводились на восьмой день после прививки при достижении среднего объема опухолей 1.5—2 см³. Мыши были распределены по 5—10 особей так, чтобы исходные размеры опухолей в каждой группе были примерно одинаковыми. Всего было проведено 12 опытов на 450 животных. Мыши прочно фиксировались на подставке из оргстекла. Облучение производилось в ванночке с дистиллированной водой; подставку с животным опускали в ванночку так, чтобы в воде находилась лишь конечность с опухолью. Расстояние от излучателя до конечности животного составляло 1.5 см. Поскольку в этих опытах объектом ультразвукового облучения являлись поверхностные опухоли, озвучивание осуществлялось с помощью плоского ультразвукового пучка. С учетом того что облучение проводилось через интактную кожу и волосной покров, ультразвуковые дозы были несколько повышены по сравнению с полученными для культуры ткани. Интенсивность ультразвука в различных опытах менялась в пределах 0.5—2.5 Вт/см² ступенями через 0.5 Вт/см², длительность озвучивания — от 1 до 5 мин — через 1 мин.

На физиотерапевтической практике известно (Спиринский, Рокитянский, 1970), что продолжительное (в течение минут) действие на организм ультразвука с интенсивностью до 0.5 Вт/см² не приводит к разрушению тканей организма, в то время как сравнительно высокие интенсивности (1.5—2.5 Вт/см²) могут повлечь за собой необратимые изменения. Поскольку для практических целей наибольший интерес представляет изучение радиосенсибилизирующего эффекта ультразвука малой интенсивности, действие которого заведомо не приводит к разрушению тканей организма,

большинство экспериментов проводилось при интенсивности ультразвука 0.5 Вт/см² (в непрерывном режиме с длительностью воздействия 3 мин).

Гамма-облучение осуществлялось однократно в дозе 350 рад. Дозы и режим облучения были намеренно выбраны такими, чтобы не вызвать сильного подавления роста опухолей одним

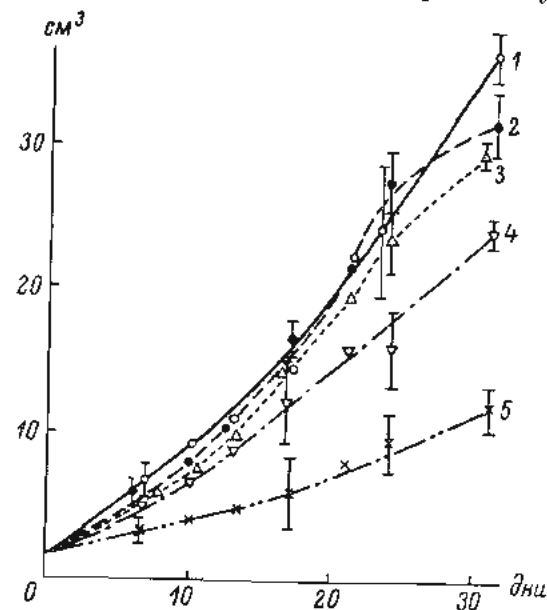


Рис. 6.9. Воздействие ультразвуком малой интенсивности и ионизирующим облучением на саркому 37.

1 — контроль (без всякого воздействия); 2 — гамма-облучение в дозе 350 рад; 3 — воздействие ультразвуком интенсивностью 0.5 Вт/см² в течение 3 мин; 4 — то же, что 3, с последующим через 3 мин гамма-облучением в дозе 350 рад; 5 — то же, что 3 с последующим через 7 мин гамма-облучением в дозе 350 рад. По оси абсцисс — продолжительность наблюдения после воздействия; по оси ординат — объем опухоли, см³.

ионизирующим излучением. Об эффекте облучения и степени его усиления судили по трем показателям: скорости торможения роста опухоли, выживаемости животных к определенному сроку, а также по проценту рассосавшихся опухолей сравнительно с опухолями контрольных животных.

Использовались 3 и 7-минутные промежутки времени между воздействием ультразвука и гамма-облучением. Как показали контрольные опыты, примешение различных режимов ультразвукового воздействия не приводило к достоверным различиям по результирующему биологическому эффекту, однако влияние промежутка времени между ультразвуковым и ионизирующим воздействиями оказалось весьма существенным (Гаврилов и др., 1973, 1975а, 1975б).

Результаты одного из экспериментов, проведенного на 50 животных (по 10 животных в каждой группе), представлены на рис. 6.9. Видно, что комбинированное действие на опухоль ультразвука малой интенсивности и гамма-излучения (особенно при 7-минутном интервале) приводит к более существенному торможению роста опухолей, чем действие одной гамма-радиации. Преимущества комбинированного воздействия заметны и по критерию выживаемости животных к определенному сроку. К 43-му дню в группе 1 погибло 7 животных, в группах 2 и 3 — по 9, в группе 4 — 8, в группе 5 — 2 животных.

Результаты серии однократных экспериментов, выполненных на 327 животных, сведены в табл. 6.2, в которой представлены данные, относящиеся лишь к наиболее часто применяющемуся режиму ультразвукового облучения опухолей: интенсивности 0.5 Вт/см², длительности воздействия 3 мин. Видно, что по всем трем перечисленным критериям комбинированное действие ультразвука и гамма-излучения с интервалом 7 мин между ними заметно усиливает противоопухолевую эффективность гамма-излучения. Такое же воздействие с 3-минутным интервалом не приводит к выраженному радиосенсибилизирующему эффекту, хотя в отдельных опытах (см. например, рис. 6.9) и наблюдался некоторый эффект.

Таблица 6.2

Результаты экспериментов по комбинированному действию на саркому 37 ультразвука (УЗ; интенсивностью 0.5 Вт/см² и гамма-излучения (ГИ) 350 рад (по: Гаврилов и др., 1975)

Типы воздействия и время между ними	Общее количество животных	Торможение роста опухолей за вычетом распадавших, %	Рассеявшиеся опухоли к 60-му дню со времени лечения		Павшие животные к 25-му дню со времени лечения	
			абсолютное число	%	абсолютное число	%
Контроль (без воздействия)	94	—	10	10.6	39	41.5
УЗ	59	23 *	8	13.6	12	20.4
ГИ	76	5	13	17.1	17	22.4
УЗ+ГИ, интервал 3 мин	69	8	8	11.6	18	26.2
УЗ+ГИ, интервал 7 мин	29	30	8	27.6	3	10.3

* Ускорение роста опухолей.

В экспериментах не добивались полного излечения, поскольку в задачу исследования входило лишь изучение принципиальной возможности применения ультразвука малой интенсивности в качестве радиосенсибилизирующего фактора.

Таким образом, из полученных данных видно, что предварительное облучение саркомы 37 ультразвуком малой интенсивности

повышает чувствительность клеток опухоли к последующему действию ионизирующего излучения, и, следовательно, увеличивает его противоопухолевую эффективность. По-видимому, величина радиосенсибилизирующего эффекта зависит от промежутка времени между действием на опухоль ультразвука и гамма-облучением. Существование такой взаимосвязи было подтверждено в четырех дополнительных сериях опытов на 152 животных (беспородных и гибридных мышах). При этом оказалось, что величина оптимального промежутка времени существенно зависит от исходного состояния тканей в опухолевом очаге, которое значительно изменяется на различных стадиях роста опухоли. Так, при исходных объемах саркомы 37 0.2—0.5 см³ величина оптимального промежутка времени между применением гамма-облучения и ультразвука составляла 3—7 мин; при объемах 1.5 см³ и более — возрастала до 15 мин.

В работе Р. Е. Кавецкого и др. (1975) исследовалось воздействие на злокачественные опухоли ультразвуком высокой интенсивности (50 Вт/см²; экспозиция 4 с, 4-кратное облучение) и ионизирующего излучения (суммарная доза 2000 Р, четыре сеанса). В группе животных, подвергнутых комбинированному действию ультразвука и рентгеновского излучения, отмечен значительно лучший терапевтический эффект, чем в группах с применением одного ультразвука или одного рентгеновского облучения.

Противоопухолевые эффекты наблюдались также в опытах на перивисной карциноме Герена при совместном использовании ультразвука и глубокого охлаждения опухоли с помощью криогенных жидкостей (Рикберг и др., 1975). Интенсивность ультразвука составляла не более 2 Вт/см²; частота — 880 и 2640 кГц.

Таким образом, применение ультразвука для усиления противоопухолевой эффективности ионизирующего излучения и криогенных жидкостей является весьма многообещающей областью исследований и нуждается в развитии.

6.3. Фокусированный ультразвук и обратимые изменения в нервной системе

Применение фокусированного ультразвука для получения обратимых изменений в структурах центральной нервной системы могло бы оказаться чрезвычайно полезным как в физиологии, так и для практических медицинских целей. Например, при проведении нейрохирургических операций можно было бы обеспечить высокую точность попадания в заданную структуру мозга без сложных и трудоемких методов, основанных на нахождении внутричерепных и мозговых ориентиров. Если в результате ультразвукового воздействия произойдет функциональное выключение определенных структур мозга, о чем должны свидетельствовать изменения физиологических реакций, то в ряде случаев возможно точно указать локализацию участка, облученного

ультразвуком и ответственного за возникновение указанных эффектов.

По мнению Лили (Lele, 1967), вопрос о получении обратимых изменений в структурах головного мозга является решающим для пересмотра использования фокусированного ультразвука в клинической практике. Получение обратимых изменений представляет интерес также для изучения функций различных отделов головного мозга и структурно-функциональных связей в центральной нервной системе.

Одним из первых было изучено влияние ультразвука на проводимость нервных волокон (Fry et al., 1950). Авторам удалось наблюдать обратимое угнетающее действие ультразвука с интенсивностью 35 Вт/см^2 (частота 0.98 МГц) на проводимость брюшной нервной цепи лягушки. Под действием ультразвука частота спайковых потенциалов сначала несколько увеличивалась, затем уменьшалась, а по прекращении около 40 с достигали первоначальной амплитуды и частоты. В результате воздействия ультразвука температура нерва увеличивалась лишь на 1°C . Поскольку такое повышение температуры обычно вызывает обратный эффект, т. е. увеличение частоты спайковых потенциалов, авторы сделали вывод, что угнетающее действие ультразвука имеет во всяком случае не тепловую природу.

Эти исследования получили дальнейшее развитие в ряде работ (Fry et al., 1955, 1958a; Fry, 1958a, 1958b; Fry, Fry, 1960). В частности, было показано (Fry et al., 1958a), что облучение фокусированным ультразвуком латерального колленчатого тела головного мозга лягушки вызывает обратимое подавление в зрительной коре электрических ответов на световое раздражение глаза. Полное восстановление зрительных функций животного происходило через 30 мин после облучения. Никаких гистологических изменений облученной нервной ткани обнаружено не было.

На кошках (Ballantine et al., 1960) исследовалось обратимое воздействие фокусированного ультразвука частотой 2.7 МГц на ядра Эдингера—Вестфаля, деятельность которых связана с регуляцией сужения и расширения зрачка; разрушение или стимуляция этих ключевых образований приводит к отчетливому функциональному ответу. Облучение производилось импульсами длительностью 0.14 с с интенсивностью в фокальной области 1700 Вт/см^2 и частотой повторения $1/3 \text{ Гц}$; число представляемых импульсов менялось от 1 до 13. Было обнаружено, что сужение и расширение зрачка в нескольких экспериментах (6 кошек из 20) не сопровождалось гистологическими изменениями облученной ткани.

В той же работе исследовалось влияние фокусированного ультразвука на спинномозговой рефлекс кошки. Интенсивность составляла либо 350 , либо 1050 Вт/см^2 , длительность импульсов —

0.3 с с частотой повторения $1/3 \text{ Гц}$, число импульсов менялось от единиц до 185. Оказалось, что в 6 случаях из 34 по мере увеличения ультразвуковой дозы спинномозговой рефлекс сначала усиливался, а потом ослаблялся без каких-либо гистологических изменений нервной ткани. При дальнейшем увеличении ультразвуковой дозы ткань повреждалась.

Хорошее согласие с этими результатами получено Лили (Lele, 1963), который исследовал влияние фокусированного ультразвука частотой 2.7 , 0.9 и 0.6 МГц на проводимость периферических нервов кошки, обезьяны и человека. Было обнаружено, что ультразвуковая доза, необходимая для блокирования проводимости нерва, уменьшается с ростом температуры среды, окружающей нерв. По данным Лили, все физиологические эффекты, связанные с воздействием ультразвука на нервные волокна, могут быть воспроизведены приложением дозированного количества тепла к определенным частям нервов. Таким образом, в отличие от объяснения, предложенного ранее (Fry et al., 1950), Лили предполагает тепловой механизм воздействия ультразвука на проводимость нервных волокон. К тому же выводу приходят и другие авторы (Baltes et al., 1958), которые, кроме того, отмечали, что условия для обратимого блокирования нерва лягушки настолько близки к условиям его поражения, что почти не остается надежд на практическое применение ультразвука.

В исследованиях на седалищном нерве лягушки (Young, Pennehan, 1961a, 1961b) показано, что при определенных режимах облучения нерва фокусированным ультразвуком удается блокировать тонкие волокна без изменения проводимости толстых. Особенность выбранной методики состояла в том, что облучаемый нерв помещался в блок из резины; это могло привести к значительному повышению температуры нерва по сравнению с облучением в естественных условиях, поскольку коэффициент поглощения ультразвука в резине весьма велик.

В последующих работах (Макаров, Лонский, 1965; Лонский и др., 1969; Макаров, 1973) было показано, что ультразвук не вызывает распространяющегося возбуждения в нервах или одиночных нервных волокнах, но меняет их некоторые функциональные свойства.

Хотя возможность воздействия фокусированным ультразвуком на проводимость нервных волокон является экспериментально доказанной, до настоящего времени, как уже указывалось, нет убедительных данных о получении распространяющегося возбуждения в нервах.

В связи с этим представляет интерес теоретическая работа Фрая (Fry, 1968), в которой предложен способ электрической стимуляции элементов нервной ткани в глубинных структурах мозга без использования помещенных в мозг электродов. Сущность способа основана на взаимодействии переменного электрического поля, приложенного к мозгу извне, и акустического поля, создап-

ного фокусированным ультразвуком, локализованным в месте воздействия. В простейшем случае частоты электрического и акустического полей равны. Распространение в ткани акустического поля сопровождается изменением температуры, а так как электропроводность ткани зависит от температуры, акустическое поле вызывает периодические изменения в значениях этих параметров с максимальными отклонениями в районе фокальной области. Поскольку при сжатии объема последний нагревается, а при растяжении — остывает, очевидно, что величина электрического тока, который течет в ткани во время полупериода повышения давления, не равна величине тока, который течет в противоположном направлении во время полупериода разрежения. Таким образом, происходит «выпрямление» небольшой части переменного электрического тока, т. е. односторонний перенос заряда, величина которого определяется следующими факторами: амплитудой акустического и электрического полей, величиной электропроводности ткани, величиной частотнозависимого коэффициента поглощения в ткани и др.

Результаты расчетов параметров акустического и электрического полей, при которых должна происходить стимуляция нервных клеток, представлены в табл. 6.3 для частоты ультразвука 4 МГц. Из таблицы следует, что для стимуляции нервных клеток требуются очень мощные акустические и электрические поля, продолжительное воздействие которых может привести к разрушению нервной ткани.

Таблица 6.3

Параметры акустического и электрического полей, требуемые для стимуляции нервных клеток при частоте ультразвука 4 МГц, разной интенсивности I (Вт/см²), длительности импульса t (с) и взаимном расположении полей 90° (по: Fry, 1968)

Параметры	$I = 10.00$		$I = 50.00$	
	$t = 0.1$	$t = 1.00$	$t = 0.1$	$t = 1.00$
Плотность тока, А/см ²	35	8.5	15.6	3.8
Возрастание температуры за счет электрического поля, °C	3.7	1.9	0.74	0.38
Возрастание температуры за счет акустического поля, °C	0.2	2.1	1.05	11.6
Общее возрастание температуры, °C	3.9	4.0	1.8	12.0

Интересную идею о возможности раздражения нейронов головного мозга путем локального воздействия на них не только сходными, но и слабыми ударными волнами высказал В. А. Цукерман (1969).

Предложенные Фраем и Цукерманом способы стимуляции элементов центральной нервной системы представляют большой практический интерес; целесообразна их экспериментальная проверка.

6.4. Эхолокация ультразвуковых разрушений

Возможность бесконтактного контроля за степенью и характером изменений глубоких структур мозга под действием фокусированного ультразвука представляет несомненный интерес, поскольку позволяет существенно повысить надежность результатов ультразвуковых воздействий на мозг как в клинике, так и в лаборатории. С возможностью такого контроля особенно тесно связаны перспективы клинического применения фокусированного ультразвука, так как гистологический анализ первой ткани в этом случае исключен.

Для осуществления бесконтактного контроля за появлением раз-

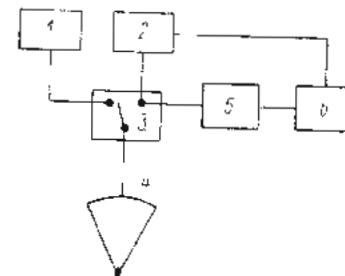


Рис. 6.10. Блок-схема аппаратуры для акустического контроля за разрушением биологических структур.

1 — ультразвуковой генератор; 2 — генератор зондирующих импульсов; 3 — электронный переключатель; 4 — фокусирующий излучатель; 5 — усилитель; 6 — осциллограф.

рушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука перспективным является применение акустического эхо-метода, который уже давно используется для обнаружения дефектов в твердых телах. Метод основан на регистрации и визуализации сигнала, отраженного от участка ткани, который под воздействием фокусированного ультразвука изменяет свое акустическое сопротивление. Например, причиной возникновения отраженного сигнала от облученных тканей может быть их локальный нагрев, приводящий к изменению величины акустического сопротивления ткани в районе фокальной области.

По данным литературы, разработаны установки, реализующие указанный способ (Takeuchi et al., 1964, 1966; Lele, 1966). Упрощенная блок-схема такой установки для акустического контроля разрушения биологических структур показана на рис. 6.10. Оказалось целесообразным использовать один и тот же фокусирующий излучатель как для создания мощного излучения, так и для работы в режиме эхолокации. Излучение мощного ультразвука производится в импульсном режиме; посылка зондирующего импульса и прием отраженного сигнала осуществляется в паузах между последовательными облучениями. Существенно, что ультразвуковые волны как при мощном облучении, так и при кон-

троле изменения акустических параметров среды распространяются по одному и тому же пути и концентрируются в одной и той же фокальной области, ибо условия фокусировки остаются в обоих случаях одинаковыми. Это приводит к значительному повышению пороговой чувствительности эхо-метода, так как почти вся энергия ультразвука, используемая для эхолокации, проходит через контролируемую область ткани.

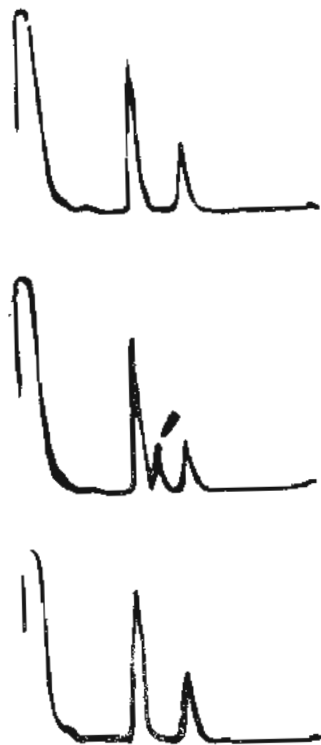


Рис. 6.11. Эхо-сигналы от глубоких структур мозга (по: Takeuchi et al., 1966). Обозначен в тексте.

Отраженный сигнал после соответствующего усиления подается на электронно-лучевой осциллограф, горизонтальная развертка которого синхронизована с частотой генератора зондирующих импульсов. По мере роста ультразвуковой дозы наряду с импульсами, отраженными от передней и задней границ мозга, где имеют место значительные перепады акустического сопротивления сред, на экране осциллографа появляется импульс, соответствующий возникновению разрушения. После прекращения облучения ультразвуком этот импульс постепенно исчезает. Временное изменение акустического сопротивления в фокальной области и как следствие — образование отраженного импульса, по-видимому, обусловлены повышением температуры ткани в этой области мозга.

На рис. 6.11 приведены фотографии сигналов с экрана осциллографа до облучения мозга кончиком ультразвуком (наверху), сразу после облучения (в середине) и спустя 90 с после облучения (внизу). Стрелкой на среднем сигнале показан отраженный импульс, соответствующий образованию разрушения; на других сигналах этот импульс отсутствует. Облучения

мозга производилось фокусированным ультразвуком частотой 3 МГц при интенсивности 2250 Вт/см^2 и длительности воздействия 3—15 с. Указанный режим облучения должен вызывать весьма тяжелые разрушения в мозге (см. гл. 6.4).

Фраем (Fry, 1965b) была предложена идея, призванная повысить чувствительность и информативность эхо-метода применительно к исследованию внутримозговых структур. Предлагалось использовать два сфокусированных ультразвуковых пучка, фокальные области которых совмещены друг с другом. Первый пучок — «модифицирующий» — вносит в ткань ультразвуковую

энергию, достаточную, чтобы кратковременно (на несколько секунд) нагреть ткани, находящиеся в фокальной области. Если в пределах фокальной области имеются структуры с различными коэффициентами поглощения, в них выделится различное количество тепла и возникнет температурный градиент. Так как скорость звука является функцией температуры, то образуются градиенты скорости звука и акустического сопротивления, т. е. возникает акустический контраст между средами. Оценки показывают, что для реализации метода разница температур между тканями должна составлять по крайней мере 2°C . Второй пучок — «анализирующий» — представляет собой последовательность кратковременных акустических импульсов и осуществляет обычную эхолокацию участка, изменившего свои акустические свойства в результате воздействия первого пучка.

Возможность практической реализации этой идеи была продемонстрирована в ряде модельных экспериментов (Зарецкий, Эльпинер, 1967, 1968; Зарецкий, 1967).

Исследования явления акустического контрастирования, возникающего в тканях головного мозга животных под действием фокусированного ультразвука, проведены в 1972—1973 гг. Институтом мозга АМН СССР, Ростовским государственным медицинским институтом и Акустическим институтом АН СССР. Эксперименты выполнялись с помощью специально разработанного акустического прибора, основанного на принципе одномерной импульсной биохолокации. Блок-схема прибора практически аналогична представленной на рис. 6.10. Была предусмотрена возможность совместной работы прибора с мощными ультразвуковыми генераторами, предназначенными для локального воздействия фокусированным ультразвуком на глубокие структуры мозга. Фокусирующий преобразователь использовался как для излучения мощного ультразвука, так и для эхолокации акустических неоднородностей среды. Излучение маломощных и кратковременных лоцирующих импульсов производилось в паузах между облучениями биологической среды фокусированным ультразвуком высокой интенсивности либо после окончания воздействий.

Мощное облучение глубоких структур мозга животных осуществлялось с помощью генератора УЗГМ-1500, работавшего на частоте 936 кГц. В приборе была предусмотрена возможность записи анализируемого сигнала на самописце уровня электрических колебаний. Производилось также фотографирование импульсов с экрана электронно-лучевой трубки прибора. Способ регистрации сигналов на самописце был значительно более информативным, так как позволял фиксировать особенности динамики исследуемых процессов, которые невозможно зарегистрировать при кадровой фотосъемке.

Результаты исследований показали, что прибор позволяет осуществлять четкую эхолокацию целого ряда внутримозговых структур. Например, в мозге кролика определялись границы раздела

серого вещества с белым, а также боковых желудочков. Возможность эхолокации внутримозговых структур является весьма важной, так как для контроля отраженных сигналов применяется тот же самый фокусирующий преобразователь, который может быть использован для воздействия мощным ультра-

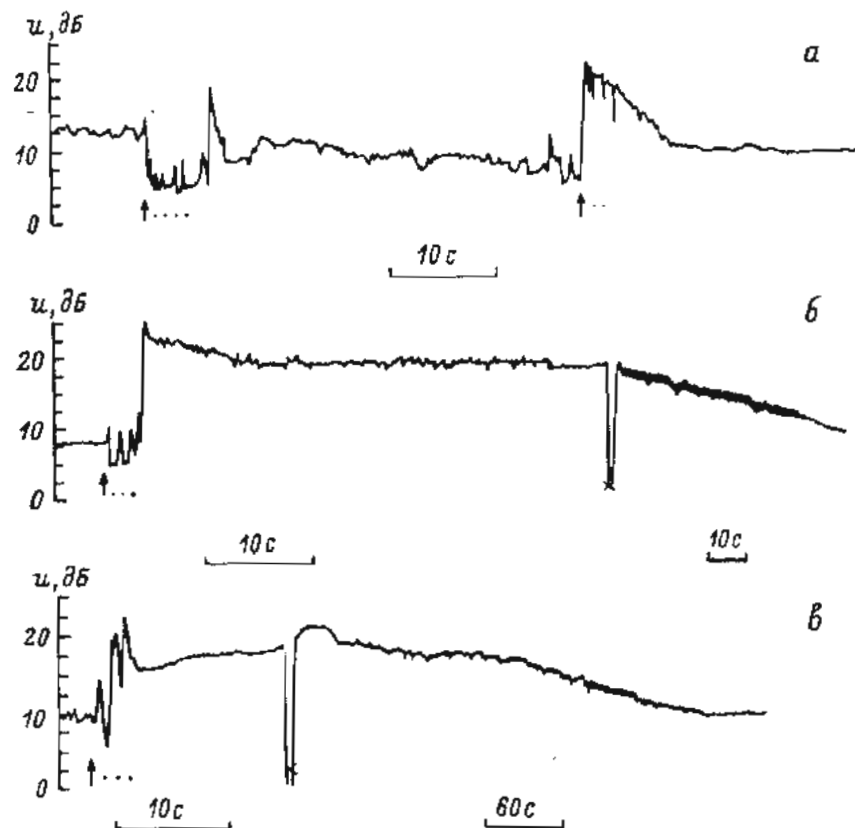


Рис. 6.12. Эхо-сигналы от глубоких структур мозга в разных опытах (а—а) после воздействия на них фокусированным ультразвуком.

Стрелка — включение напряжения на ультразвуковом генераторе; точки — чисто ультразвуковых импульсов; крестик — переключение скорости движения ленты на самописце.

звуком. Таким образом, существенно упрощается совмещение фокальной области с участком, на который предполагается воздействовать фокусированным ультразвуком.

В ходе экспериментов было показано, что воздействие на глубокие ткани мозга мощным фокусированным ультразвуком может приводить к акустическому контрастированию сред, т. е. к повышению разности величин акустических сопротивлений участков ткани с несколько разнородной структурой, находящихся в рай-

оне фокальной области. Для иллюстрации на рис. 6.12 а, б представлены осциллограммы, характеризующие изменение амплитуды эхо-импульса от границы раздела серое вещество гипоталамуса — волокна передней комиссуры мозга кролика при воздействии тремя пачками импульсов интенсивностью 1000 Вт/см^2 по 4 (а), 3 (а) и 3 (б) импульса в каждой пачке, с частотой следования импульсов в пачке 1 Гц и при длительности каждого импульса 0.1 с. Большая часть осциллограммы а, б зарегистрирована при скорости движения бумаги 3 мм/с, ее заключительная часть — при скорости 1 мм/с. Промежуток времени между первой и второй пачками импульсов составляет 35 с, между второй и третьей, изображенной на осциллограмме б. — 80 с (часть этого промежутка на осциллограммах не представлена).

Из рис. 6.12 а, б видно, что после первой пачки импульсов отраженный эхо-импульс наблюдался в течение 2 с, после второй пачки — 8 с, после третьей — около 2 мин.

На рис. 6.12, в приведена осциллограмма, соответствующая облучению границы боковых желудочков с передиными буграми четверохолмия (серое вещество) тремя импульсами фокусированного ультразвука интенсивностью 500 Вт/см^2 при длительности импульса 0.1 с и частоте повторения 1 Гц. Видно, что отраженный эхо-импульс, амплитуда которого превышала амплитуду начального, характеризующего исходное акустическое контрастирование, наблюдался в течение 6 мин после облучения. Этот же случай проиллюстрирован на рис. 6.13, а—д.

На рис. 6.14 показана осциллограмма, соответствующая облучению границы бокового желудочка и таламуса тремя импульсами интенсивностью 500 Вт/см^2 при длительности импульсов 0.1 с и частоте их повторения 1 Гц. Скорость движения бумаги — 3 мм/с в левой части осциллограммы и $1\frac{1}{3}$ мм/с в правой; промежуток времени между двумя частями осциллограммы — 1 мин.

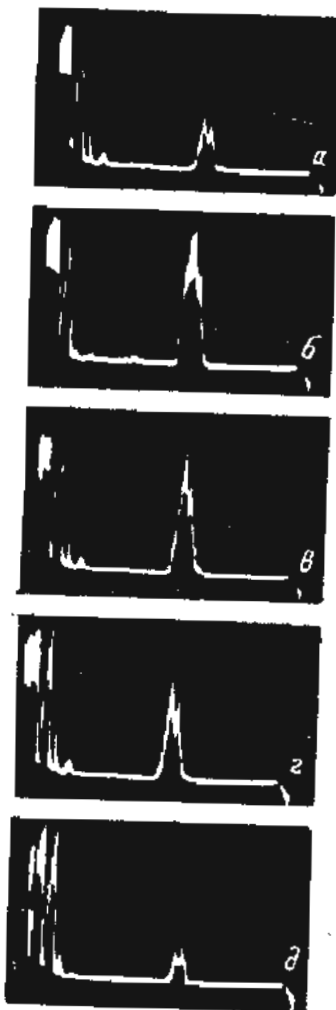


Рис. 6.13. Эхо-сигналы, соответствующие осциллограмме на рис. 6.12, е.

а — исходное акустическое контрастирование; б — сразу после облучения; в—д — через 2, 5 и 8 мин после облучения.

Видно, что амплитуда отраженного сигнала, возникшего в результате мощного облучения, достигла наибольшей величины не мгновенно, а лишь спустя $1/2$ мин после облучения. На осциллограмме отчетливо наблюдается также периодическое изменение амплитуды эхо-сигнала, соответствующее частоте дыхания животного.

Таким образом, с помощью эхолокации участков мозга, где имеются структуры, отличающиеся друг от друга акустическими сопротивлениями, т. е. при наличии начального акустического контраста сред, как правило, регистрировалось резкое повышение амплитуды отраженного эхо-сигнала после облучения этих структур импульсами мощного фокусированного ультразвука.

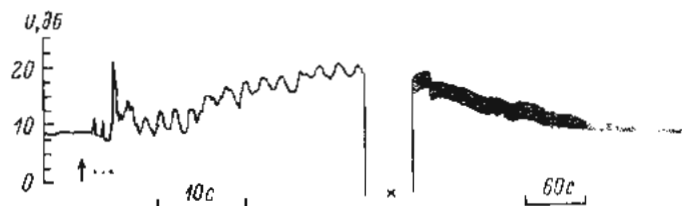


Рис. 6.14. Акустические сигналы, отраженные от глубоких структур мозга после воздействия фокусированным ультразвуком.

Обозначения те же, что на рис. 6.12.

При этом информативными являлись следующие показатели: амплитуда отраженного сигнала, скорость и характер ее изменения (периодический или аperiodический).

Следует отметить, что акустическое контрастирование глубоких структур мозга наблюдалось в рассмотренных выше случаях при ультразвуковых дозах, использование которых заведомо не приводило к гистологически наблюдаемым изменениям нервной ткани (это подтверждалось данными гистологического анализа облученных участков мозга).

Кроме описанного явления усиления акустического контраста иногда наблюдался обратный эффект — исчезновение начального акустического контраста. По-видимому, это происходило в тех случаях, когда облучаемые структуры с несколько отличающимися акустическими сопротивлениями были расположены в фокальной области таким образом, что за счет неравномерного распределения интенсивности ультразвука в фокальной области происходило выравнивание величин удельного акустического сопротивления (ρc) различных структур.

Если в описанной серии опытов для ультразвукового облучения специально отыскивались структуры со сравнительно большим исходным акустическим контрастом, то во второй серии проводились облучения однородных по структуре участков без исходного акустического контраста и, следовательно, не имеющих

заметных градиентов величин ρc . Результаты получились совершенно иными: никаких отраженных эхо-сигналов не наблюдалось даже при ультразвуковых дозах, приводящих к грубым разрушениям первой ткани. Отсутствие импульсов, отраженных от фокальной области, при разрушающих ультразвуковых дозах, по-видимому, свидетельствует о том, что акустическое сопротивление разрушенных тканей незначительно отличается от акустического сопротивления тех же нормальных тканей, так как чувствительность прибора была достаточно высока, чтобы регистрировать в глубоких структурах мозга различные акустические неоднородности.

Таким образом, описанный метод (во всяком случае при его реализации с помощью использованной аппаратуры) не позволяет осуществлять бесконтактный акустический контроль наличия или отсутствия разрушений в глубоких структурах мозга в результате их облучения мощным фокусированным ультразвуком. Тем не менее аналогичные приборы могут оказаться полезными при проведении различных нейрохирургических и нейроморфологических экспериментов на животных, поскольку их использование существенно упрощает выполнение следующих операций.

1. Установку фокусирующего излучателя относительно объекта в положение, обеспечивающее нормальное падение ультразвукового пучка на череп животного при разрушении глубоких структур мозга путем облучения через интактный череп (оптимальное положение излучателя устанавливается по максимуму отраженного от кости сигнала).

2. Контроль наличия или отсутствия пузырей воздуха по ходу прохождения ультразвукового пучка (при наличии пузырей — на экране электронно-лучевой трубки возникают легко различимые отраженные сигналы).

3. Контроль правильности установки стереотаксических координат по глубине погружения относительно поверхности мозга, от которой легко могут быть получены четкие отраженные сигналы.

К настоящему времени больших достижений в области визуализации внутримозговых структур добилась группа Фрая, в которой была сконструирована установка, обладающая значительно большей информативностью по сравнению с описанными выше (Fry, Fry, 1969; Fry et al., 1970a; Fry, 1970a, 1970b; Fry, Eggleston, 1972). Установка оказалась достаточно сложной и включала, в частности, электронно-вычислительную машину, а также аппаратуру и механические системы для двухмерной эхо-энцефалографии.

На специальном станке были установлены два фокусирующих излучателя, один из которых предназначен для создания в мозге локальных разрушений, а другой — для эхолокации. Облучение мозга человека осуществлялось через трепанационное отверстие, закрытое сеткой из перфорирующей стали с шагом 2.5 см и диамет-

ром проволоки 0.8 мм. Сверху сетка была прикрыта кожей большого. У животных подобная защитная сетка не ставилась. С помощью описанного метода удавалось визуализировать границы между тканью и жидкостью, а также в некоторых случаях — поверхности раздела между серым и белым веществом головного мозга.

Могли регистрироваться также локальные разрушения, созданные с помощью фокусированного ультразвука. Метод позволял исследовать и другие типы разрушений (например, электролитические или след электрода). Наблюдения производились в течение 2 нед после создания у животных разрушений, после чего отраженный сигнал исчезал.

Теоретическим вопросам эхолокации разрушений, созданных в тканях мозга фокусированным ультразвуком, посвящена работа Матисена и Лили (Matison, Lele, 1972). Представляется, что совершенствование бесконтактных методов контроля разрушений в глубоких структурах организма имеет существенное значение не только для клинической практики, но и для обширной области физиологических исследований.

Заключение

Фокусированный ультразвук все шире используется в практике физиологии и экспериментальной медицины; началось его внедрение в клинику. Необходимо дальнейшая отработка методик для хорошей воспроизводимости ультразвукового разрушения глубоких структур без влияния на ткани, окружающие очаг деструкции. Целесообразны попытки ультразвукового разрушения камней в желчном пузыре и мочевых путях, тромбов в сосудах, разрушения с лечебной целью ганглиев и симпатических вегетативной нервной системы. Ультразвуковое разрушение биологических тканей приносит пользу в нейрохирургии, офтальмологии, оториноларингологии, онкологии. В этих, а также других областях медицины остается еще много нераскрытых возможностей для применения фокусированного ультразвука.

Значительно многообразнее обещает быть использование функциональных ультразвуковых воздействий. Предстоит выяснить возможности раздражения зрительных, обонятельных и вкусовых рецепторов, центральных нервных структур позвоночных (у беспозвоночных животных эффект раздражения получен). Пока безуспешными были попытки ультразвукового раздражения нервных волокон. В настоящее время трудно даже приблизительно очертить круг вопросов, в котором может оказаться полезным функциональное воздействие фокусированного ультразвука. Например, пока готовилась эта книга, ультразвук был применен для воздействия на различные участки электрорецепторного аппарата морских рыб, причем в одних случаях выделялось термическое, в других — физико-химическое действие стимулов.

Раздражение нервных структур и разрушение тканей — наиболее развитые направления в использовании фокусированного ультразвука. Скромнее выглядят области функционального воздействия, к которым можно отнести блокаду ультразвуком центральных нервных структур и проводниковых путей, влияние на разного рода активные точки, например на точки воздействия в иглотерапии. Исследования в этих областях могут оказаться весьма перспективными.

Кроме того, целесообразно использовать ультразвук для увеличения проницаемости тканей, что в свою очередь необходимо для

направленного введения лекарственных веществ. Перспективно применение ультразвука для изучения теплофизических свойств различных тканей организма, механизмов теплопродукции и терморегуляции. Новые возможности открывает многоцелевое использование одного и того же фокусирующего излучателя, например для обнаружения глубоких патологических очагов в организме путем эхолокации с последующим разрушением этих очагов.

Результаты исследований отдельных сенсорных систем с помощью фокусированного ультразвука и механизмов чувствительности, общих для разных систем, также могут быть плодотворно использованы в физиологии, теоретической и практической медицине. Это, в частности, относится к исследованиям температурной и болевой чувствительности, воздействиям ультразвука на ушную лабиринт животных и человека для получения ими слуховой информации.

Литература

- Авирам В. М., Абриамов О. С., Выходцева Н. Н., Гаврилов Л. Р., Меринг Т. А., Сироткин М. Г. Разрушение глубоких структур мозга с помощью фокусирующего ультразвука. — *ЖВНД*, 1971, т. 21, № 5, с. 1110—1113.
- Абриамов О. С., Боголюбов Н. Н., Выходцева Н. Н., Уранова Н. А. Распределение афферентов по ассоциативным и дер галамуса в проекционной и ассоциативной коре больших полушарий мозга кошки. — *Бюлл. экп. биол. и мед.*, 1977, т. 84, № 12, с. 643—646.
- Арапов А. А., Баали А. Н., Кристистурьян С. Р., Циркуликов Е. М. Исследование звуками разной длительности слуховых людей и больных с поражениями улитки и слухового нерва. — *Вестн. оториноларингол.*, 1972, № 3, с. 24—28.
- Андреев А. М., Володя А. А., Гершуни Г. В. Об электрической возбудимости органа слуха. О воздействии переменных токов на пораженный слуховой прибор. — *Физиол. журн. СССР*, 1935, т. 18, № 2, с. 250—265.
- Балицкий К. П., Векслер И. Г., Придатко О. Е., Смелякова М. Н., Соловьевская Е. Б., Цапченко В. Ф., Шуба Е. П. Ультразвук в терапии злокачественных опухолей. Киев, 1977. 147 с.
- Балицкий К. П., Подгурский А. М., Даниленко П. Ф. Применение ультразвуковых установок высокой интенсивности для воздействия на экспериментальные злокачественные новообразования. — В кн.: *Ультразвук в физиологии и медицине. Труды 1-й научн. конф.*, 1972, т. 2, с. 61—63.
- Бардин К. В. Проблема порогов чувствительности и психофизические методы. М., 1976. 395 с.
- Батаршин Р. Н., Самойлов В. Г., Холопова Р. В., Сивко Л. Г., Нестерова Л. Д. К методике исследования слуха ультразвуком. — *Труды Казан. мет. ли-та*, 1969, т. 31, с. 455—457.
- Блинка С. М., Бразовская Ф. А., Пуццало М. В. Атлас мозга кролика. М., 1973.
- Войдилович Л. Н. Ультразвук при лечении кожных болезней. Минск, 1967. 163 с.
- Буров А. К. Получение ультразвуковых колебаний высокой интенсивности для воздействия на злокачественные опухоли у животных и человека. — *ДАН СССР*, 1956, т. 106, № 2, с. 239—241.
- Буров А. К. Получение больших интенсивностей ультразвука в жидкости. — *Акуст. журн.*, 1958, т. 4, № 4, с. 315—320.
- Буров А. К., Андреевская Г. Д. Воздействие ультразвуковых колебаний высокой интенсивности на злокачественные опухоли у животных и человека. — *ДАН СССР*, 1956, т. 106, № 3, с. 445—448.
- Вергелес Ю. Н., Зелонджев Т. В., Гуканова Н. Д., Марьяненко В. М., Печенин В. В. Автоматизированная система управления и контроля фокусированным ультразвуком для стереотаксических операций. — В кн.: *Ультразвук в физиологии и медицине. Тез. докл. на 2-й Всесоюз. научн. конф.* Ч. 2. Ульяновск, 1975, с. 304—306.
- Володя А. А., Гершуни Г. В., Лебединский Л. В. Об электрическом раздражении органа слуха. — *Физиол. журн. СССР*, 1934, т. 17, № 2, с. 168—174.

Выходцева И. И., Гаврилов Л. Р., Мерица Т. А., Ямщикова И. Г. Применение фокусированного ультразвука для локальных разрушений различных структур головного мозга. — Журн. невропатол. и психиатрии, 1976, т. 76, № 12, с. 1810—1816.

Гаврилов Л. Р. Содержание свободного газа в жидкости и акустические методы его измерения. Обзор. — Акуст. журн., 1969, т. 15, № 3, с. 321—334.

Гаврилов Л. Р. Содержание свободного газа в жидкостях и методы его измерения. — В кн.: Физические основы ультразвуковой технологии. Под ред. Л. Д. Розенберга. М., 1970, с. 393—426.

Гаврилов Л. Р. Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности для локального воздействия на ткани организма. — Акуст. журн., 1971, т. 17, № 3, с. 337—355.

Гаврилов Л. Р. Исследование механизма разрушающего действия фокусированного ультразвука на биологические структуры. — Труды VIII Всесоюз. акуст. конф., ЦУ-7, секц. Ц, 1973, с. 169—172.

Гаврилов Л. Р. О физическом механизме разрушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука. — Акуст. журн., 1974, т. 20, № 1, с. 27—32.

Гаврилов Л. Р. Применение фокусированного ультразвука для введения информации по различным сенсорным каналам. — Труды IX Всесоюз. акуст. конф., Секц. Н, 1977, с. 9—12.

Гаврилов Л. Р., Гершуни Г. В., Ильинский О. Б., Попова Л. А., Сиротюк М. Г., Цирульников Е. М. Возбуждение периферических нервных структур человека с помощью фокусированного ультразвука. — Акуст. журн., 1973, т. 19, № 4, с. 519—523.

Гаврилов Л. Р., Гершуни Г. В., Ильинский О. Б., Сиротюк М. Г., Цирульников Е. М., Цукерман В. А. Изучение кожной чувствительности с помощью фокусированного ультразвука. — Физиол. журн. СССР, 1972, т. 58, № 9, с. 1366—1374.

Гаврилов Л. Р., Гершуни Г. В., Ильинский О. Б., Сиротюк М. Г., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е. Действие фокусированного ультразвука на поверхностные и глубинные структуры руки человека. — В кн.: Тканевая рецепция. Тез. докл. М., 1974, с. 33—53.

(Гаврилов Л. Р., Гершуни Г. В., Ильинский О. Б., Сиротюк М. Г., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е.) Gavrilov L. R., Gersuni G. V., Ilyinsky O. B., Sirotyuk M. G., Tsurulnikov E. M., Shchekanov E. E. The effect of focused ultrasound on the skin and deep nerve structures of man and animal. — In: Somatosensory and visceral receptor mechanisms. Amsterdam — Oxford — New York, 1976, p. 279—292.

(Гаврилов Л. Р., Гершуни Г. В., Ильинский О. Б., Сиротюк М. Г., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е.) Gavrilov L. R., Gersuni G. V., Ilyinsky O. B., Tsurulnikov E. M., Shchekanov E. E. A study of reception with the use of focused ultrasound. — Brain Res., 1977, v. 135, p. 265—277, 279—285.

Гаврилов Л. Р., Гершуни Г. В., Ильинский О. Б., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е. Рецепция и фокусированный ультразвук. Л., 1976. 71 с.

Гаврилов Л. Р., Ильинский О. Б., Попова Л. А., Сиротюк М. Г., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е. Ощущения боли у человека, вызванные с помощью фокусированного ультразвука. — В кн.: Периферические механизмы боли. Л., 1973, с. 23—25.

Гаврилов Л. Р., Календо Г. С., Рябухин В. В., Шагинян К. А., Ярмоненко С. Н. Ультразвук как средство усиления биологического действия ионизирующего излучения. — Труды VIII Всесоюз. акуст. конф., ЦУ-6, секц. Ц, 1973, с. 165—168.

Гаврилов Л. Р., Календо Г. С., Рябухин В. В., Шагинян К. А., Ярмоненко С. Н. Использование ультразвука малой интенсивности для усиления действия гамма-облучения на злокачественные опухоли. — В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине. Тез. докл. на 2-й Всесоюз. научн. конф. Ч. 1. Ульяновск, 1975а, с. 80—82.

Гаврилов Л. Р., Календо Г. С., Рябухин В. В., Шагинян К. А., Ярмоненко С. Н. Ультразвук как средство усиления действия гамма-облучения на злокачественные опухоли. — Акуст. журн., 1975б, т. 21, № 2, с. 187—191.

Гаврилов Л. Р., Каневский И. М., Нисневич М. М., Фридман Ф. Е. Фокусирующий ультразвуковой излучатель для офтальмологии. — Труды IX Всесоюз. акуст. конф., ЦУ-3, 1977, с. 41—44.

Гаврилов Л. Р., Ковалев В. А., Цирульников Е. М. Использование фокусированного ультразвука для раздражения центральных нервных структур беспозвоночных животных. — Акуст. журн., 1978, т. 24, № 3, с. 427—428.

Гаврилов Л. Р., Нарбут Н. И., Фридман Ф. Е. Применение фокусированного ультразвука для ускорения «созревания» катаракт. — Акуст. журн., 1974, т. 20, № 3, с. 374—377.

Гаврилов Л. Р., Пудов В. И., Розенблюм А. С., Цирульников Е. М., Чепкунов А. В., Щеканов Е. Е. О применении фокусированного ультразвука для введения в ушную лабиринт человека слуховой информации. — Акуст. журн., 1977, т. 23, № 4, с. 557—560.

Гаврилов Л. Р., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е. Реакции слуховых центров среднего мозга лягушки при раздражении лабиринта фокусированным ультразвуком. — Физиол. журн. СССР, 1975а, т. 61, № 2, с. 213—221.

Гаврилов Л. Р., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е. Применение фокусированного ультразвука для возбуждения рецепторов органа слуха. — Акуст. журн., 1975б, т. 21, № 5, с. 705—710.

Годованик О. О., Гаврилов Л. Р., Ильинский О. Б., Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е., Еременко Л. И., Карлик Е. А., Лесникова Л. А., Позодин А. И. О применении фокусированного ультразвука в исследовании тактильной чувствительности у неврологических больных. — Журн. невропатол. и психиатрии, 1978, т. 78, № 8, с. 1189—1192.

Годованик О. О., Гаврилов Л. Р., Скородец А. А., Цирульников Е. М. Исследование тактильной чувствительности фокусированным ультразвуком. — В кн.: Современные методы исследования в неврологии и психиатрии. Тез. докл. научно-практ. конф. Т. 2. Курск, 1977, с. 185—187.

Дмитриева Н. П. О резистентности кроликов с рассосавшейся после воздействия ультразвуком большой интенсивности опухолью Броун—Пирс к повторным прививкам опухоли. — Бюлл. экспер. биол. и мед., 1957а, т. 43, № 6, с. 60.

Дмитриева Н. П. О рассасывании неозвученных метастазов после воздействия ультразвуком большой интенсивности на опухоль Броун—Пирс у кроликов. — Бюлл. экспер. биол. и мед., 1957б, т. 44, № 11, с. 81.

Дмитриева Н. П. Электрономикроскопическое исследование клеток опухоли Броун—Пирс в ранних сроках после воздействия ультразвуком большой интенсивности. — ДАН СССР, 1960а, т. 132, № 1, с. 210—212.

Дмитриева Н. П. Действие ультразвука на спонтанные и перенесенные опухоли животных и на злокачественные опухоли человека. — Встр. онкол., 1960б, т. 6, № 9, с. 115—121.

Зайцев Н. Н., Мельников О. Ф. К вопросу об использовании сочетанного воздействия низких температур и ультразвука в онкологии. — В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине. Тез. докл. 2-й Всесоюз. научн. конф. Ч. 1. Ульяновск, 1975, с. 92—94.

Забродин Ю. М., Лебедев А. И. Психофизиология и психофизика. М., 1977. 288 с.

Зарембо Л. К., Красильников В. А. Введение в нелинейную акустику. М., 1966. 520 с.

Зарецкий А. А. Транзисторный биолокатор с усилением контрастности. — Ультразв. техника, 1967, № 3, с. 50—55.

Зарецкий А. А., Эльпинер И. Е. О визуализации мягких тканей и новой модификации ультразвукового метода. — Биофизика, 1967, т. 12, № 1, с. 167—170.

Зарецкий А. А., Эльпинер И. Е. Акустическое контрастирование биологических макроструктур. — Труды VI Всесоюз. акуст. конф., 1968, СУ5.

Зевеке А. В. Деформация коллагена кожи при температурном воздействии. — Физиол. журн. СССР, 1974, т. 60, № 11, с. 1740—1746.

Зевеке А. В. К механизму возбуждения рецепторов кожи при температурном раздражении. — Физиол. журн., 1976, т. 62, № 1, с. 91—96.

Зелонджев Л. В., Мартыненко В. М., Печенин В. В. Техническая характеристика ультразвуковой медицинской аппаратуры. — В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине. Тез. II Всесоюз. научн. конф. Ч. 2. Ульяновск, 1975, с. 307—308.

Золотко Ю. Л. Атлас топографической анатомии человека. Ч. 1. Голова и шея. М., 1964. 214 с.

Ильинский О. В. Физиология сенсорных систем. Ч. 3. Физиология механорецепторов. Л., 1975. 559 с.

Ишин Ю. С., Сиротюк М. Г., Тюрин С. И. Исследование возможности локального воздействия фокусированным ультразвуком через участки черепа животных и человека. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1971, т. 38, № 4, с. 120—121.

Ишин Ю. С., Тюрин С. И., Сиротюк М. Г., Гагарин Л. Р. Способ воздействия на заданные участки ткани головного мозга в эксперименте. — Изобрет., пром. образцы, тов. знаки, 1974, № 4. Авт. свидет. № 412891.

Кавецкий Р. Е., Балицкий К. П., Баран Д. А., Панфилова Т. К., Придатко О. Е., Смелкова М. И., Шуба Е. П. Применение ультразвука высокой интенсивности для лечения злокачественных опухолей. — В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине. Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. Ч. 2. Ульяновск, 1975, с. 249—253.

Кавецкий Р. Е., Балицкий К. П., Струк В. И., Винницкий В. Б., Даниленко Н. Ф. Противоопухолевое действие ультразвука различной интенсивности. — В кн.: Новости онкологии. Л., 1972, с. 69—72.

Календо Г. С. О возможности адаптационного синдрома-стресса на клеточном уровне и его роли в реакции клетки на облучение. — Усп. совр. биол., 1972, т. 73, № 1, с. 59—80.

Календо Г. С., Журбицкая В. А. Исследование механизма радиосенсибилизирующего действия малых доз ионизирующей радиации в культуре клеток HeLa. — Радиобиология, 1975, т. 15, № 2, с. 222—227.

Календо Г. С., Журбицкая В. А., Винская Н. П., Восканян Г. Р. Роль межклеточных контактов в радиочувствительности клеток культуры HeLa. — Радиобиология, 1975, т. 15, № 3, с. 348—355.

Календо Г. С., Ярмошенко С. И., Винская Н. П. Проблема усиления биологического действия ионизирующих излучений. Сообщ. 4. О радиосенсибилизирующем эффекте малых доз облучения. — Радиобиология, 1971а, т. 11, № 6, с. 871—874.

Календо Г. С., Ярмошенко С. И., Николаева Т. Г., Комарова Л. Е., Винская Н. П. Усиление эффекта облучения искусственной стимуляцией клеточного обмена. Сообщ. 2. — Радиобиология, 1971б, т. 11, № 5, с. 706—712.

Каневский И. П. Экспериментальное исследование цилиндрических фокусирующих систем. — Акуст. журн., 1960, т. 6, № 1, с. 123—124.

Каневский И. П. Исследование структуры поля фокусирующего концентратора ультразвука. — Акуст. журн., 1961, т. 7, № 1, с. 40—46.

Каневский И. П. Фокусировка ультразвуковых цилиндрических волн в среде с поглощением. — Акуст. журн., 1964, т. 10, № 3, с. 309—312.

Каневский И. П. Фокусирование звуковых и ультразвуковых волн. М., 1977. 336 с.

Каневский И. П., Розенберг Л. Д. Расчет звукового поля в фокальной области цилиндрической фокусирующей системы. — Акуст. журн., 1957, т. 3, № 1, с. 46—61.

Капустина О. А. Дегазация жидкости. — В кн.: Физические основы ультразвуковой технологии. Под ред. Л. Д. Розенберга. М., 1970, с. 253—256.

Книшас А. П. Использование звуков различной длительности для оценки слуховой функции в норме и патологии. Канд. дис. Л., 1964.

Константинов А. В. Основы эволюционной теории. Минск, 1975. 383 с.

Корсаков А. С., Тюрин С. И., Гагарин Л. Р., Бразовская Ф. А. Разработка метода локальных разрушений в глубине мозга путем облучения фокусированным ультразвуком через пассивные волосистой кожей и череп. — В кн.: Применение ультразвука и новых видов энергии в диагностике, терапии и хирургии. М., 1977, с. 108.

Лонский А. В. Исследование влияния ультразвука на возбудимость и возбуждение в нерве. Автореф. канд. дис. Л., 1968. 11 с.

Лонский А. В., Макаров П. О., Тучков Б. С. О механизме действия ультразвука на седельный нерв лягушки. — Цитология, 1969, т. 11, № 11, с. 1401—1404.

Лукьянова Н. Д., Зелонджев Л. В., Мартыненко В. М. Ультразвуковая аппаратура для стереотаксической нейрохирургии. — В кн.: Вопросы нейрохирургии. Вып. 6. М., 1971, с. 20—23.

Макаров П. О. Влияние ультразвука на временные характеристики кожной рецепции человека. — Физиол. журн. СССР, 1973, т. 59, № 1, с. 39—43.

Макаров П. О., Лонский А. В. Влияние ультразвука на нерв и одиночное нервное волокно. — Биофизика, 1965, т. 10, № 1, с. 181—184.

Макаров П. О., Лонский А. В., Соков Б. И. Влияние ультразвука на одиночный рецептор растяжения. — Биофизика, 1964, т. 9, № 4, с. 523—525.

Малышева Г. И. Исследование структуры афферентных потоков при ноцицептивном раздражении рецепторов. Автореф. канд. дис. М., 1977. 18 с.

Мармур Р. К. Ультразвуковая терапия и диагностика глазных заболеваний. Киев, 1974. 166 с.

Мармур Р. К., Ковалев Н. Ф. О синергизме в противоопухолевом действии ультразвуковой и рентгеновской радиации на карциному Брауна—Пирса. — В кн.: 3-я Укр. конф. патофизиол. Тез. докл. Одесса, 1966, с. 115.

Мастрюков В. А. Ультразвук и возможности использования его в физиологических исследованиях. — Успехи физиол. наук, 1971, т. 2, № 2, с. 105—125.

Мещерский Р. М. Стереотаксический метод. М., 1961. 203 с.

Минут-Сорохотина О. И. Физиология терморегуляции. М., 1972. 228 с.

Моисеева Н. Н., Гагарин Л. Р. Влияние фокусированного высокочастотного ультразвука на ткани глаза. — Офтальмол. журн., 1977, № 8, с. 610—613.

Мухаметов Л. М., Петухов В. В., Филипп В. А. К вопросу о возбуждающем действии фокусированного ультразвука на нервную ткань. — ЖВНД, 1974, т. 24, № 3, с. 653—654.

Нарбут Н. П., Васильева В. С., Гагарин Л. Р. Изменение содержания белков и гексозаминов во влаге передней камеры и стекловидном теле после облучения глаза фокусированным ультразвуком. — Офтальмол. журн., 1974, № 4, с. 277—279.

Нарбут Н. П., Гагарин Л. Р. Влияние фокусированного ультразвукового облучения на хрусталик. — Матер. IV съезда офтальмологов СССР. Т. 1. М., 1973, с. 499—501.

Наугольных К. А., Розенберг Л. Д. Об оптимальном режиме работы мощного концентратора. — Акуст. журн., 1960, т. 6, № 3, с. 352—355.

Наугольных К. А., Романенко Е. В. О зависимости коэффициента усиления фокусирующей системы от интенсивности звука. — Акуст. журн., 1959, т. 5, № 2, с. 191—195.

Перник А. Д. Проблемы кавитации. Л., 1966. 439 с.

Петровский Б. В., Петров В. И., Лоцилов В. И. Ультразвуковая резка и сварка биологических тканей. М., 1972. 64 с.

Пидорич М. С. Комбинированное лечение рака кожи вск. — Офтальмол. журн., 1966, № 4, с. 281—284.

Поляков В. А., Николаев Г. А., Волков М. В., Лоцилов В. И., Петров В. И. Ультразвуковая сварка и резка живых биологических тканей. М., 1973. 136 с.

Рикберг А. Б., Андрейченко В. И., Бакай Э. А., Карась А. Ф., Зайцев Н. Н., Мельников О. Ф. К вопросу об использовании сочетанного воздействия плавных температур и ультразвука в онкологии. — В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине. Тез. 2-й Всесоюз. научн. конф. Ч. 1. Ульяновск, 1975, с. 92—94.

Розенберг Л. Д. Звуковые фокусирующие системы. М., 1949. 112 с.

Розенберг Л. Д. Фокусирующие излучатели ультразвука. — В кн.: Физика и техника мощного ультразвука. Под ред. Л. Д. Розенберга. Кн. 1. Источники мощного ультразвука. М., 1967, с. 149—206.

Розенберг Л. Д., Сиротюк М. Г. Установка для получения фокусированного ультразвука высокой интенсивности. — Акуст. журн., 1959, т. 5, № 2, с. 206—211.

Розенберг Л. Д., Сиротюк М. Г. Концентратор для получения ультразвуковых колебаний сверхвысокой интенсивности при частоте 1 МГц. — Акуст. журн., 1963, т. 9, № 1, с. 61—65.

Рой Н. А. Возникновение и протекание ультразвуковой кавитации. Обзор. — Акуст. журн., 1957, т. 3, № 1, с. 3—18.

Романенко Е. В. Приемники ультразвука и методы их градуировки. — В кн.: Физика и техника мощного ультразвука. Под ред. Л. Д. Розенберга. Кн. 1. Источники мощного ультразвука. М., 1967, с. 327—378.

Рудницкий С. Л. Значение исследования слуховой чувствительности к ультразвуку и тонам низкой частоты для диагностики нарушений слуха у больных кохлеарным невритом и адсезивным средним отитом. — Журн. ушных, нос. и горл. бол., 1973, № 2, с. 61—65.

Сагалович В. М. Некоторые итоги и перспективы изучения слухового восприятия ультразвука в эксперименте и клинике. — Труды ГосНИИ уха, горла и носа, 1964, т. 13, с. 7—25.

Сагалович В. М., Мелкумова Г. Г. Диапазон воспринимаемых человеком звуков ультразвуковых частот. — Биофизика, 1966, т. 11, № 1, с. 156—163.

Сагалович В. М., Покрызалова К. И. О возможности восприятия человеком звуков ультразвуковой частоты. — Биофизика, 1964, т. 9, № 1, с. 138—141.

Сагалович В. М., Покрызалова К. И. Определение слуховой чувствительности к ультразвуку в норме и при различных формах тугоухости. — Методическое письмо. НИИ болезней уха, горла и носа. М., 1965.

Сагалович В. М., Цуканова В. Н. Нарушение способности различения фронта нарастания звуковых стимулов как патогномичный признак пресбиакузиса. — Вестн. оториноларингол., 1978, № 3, с. 10—15.

Семенников Ю. В. Об одном методе трансформации излучателя из титаната бария. — В кн.: Сборник трудов конференции по промышленному применению ультразвука. М., 1957, с. 80—82.

Сена Л. А. Единицы физических величин и их размерности. М., 1969. 304 с.

Сергеев К. К. Экстерорецепторы кожи человека и млекопитающих. Автореф. докт. дис. Ростов н/Д, 1963.

Сиротюк М. Г. О балансе энергии в концентраторе, предназначенном для получения ультразвука высокой интенсивности. — Акуст. журн., 1960, т. 6, № 3, с. 410—411.

Сиротюк М. Г. Методы получения ультразвуковых полей высокой интенсивности и изучение протекающих в них кавитационных процессов. Канд. дис. М., 1961.

Сиротюк М. Г. Фокусирующий концентратор ультразвука из твердого материала. — Акуст. журн., 1962а, т. 8, № 1, с. 124—128.

Сиротюк М. Г. Ультразвуковая кавитация. Обзор. — Акуст. журн., 1962б, т. 8, № 3, с. 255—272.

Сиротюк М. Г. Экспериментальные исследования ультразвуковой кавитации. — В кн.: Мощные ультразвуковые поля. Под ред. Л. Д. Розенберга. М., 1968, с. 167—220.

Смелкова М. Е., Придатко О. Е. Некоторые морфологические и биохимические изменения в опухолевой ткани при воздействии ультразвука высокой интенсивности. — В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине. Тез. докл. 1-ой Всесоюз. научн. конф. Т. 2. Ростов н/Д, 1972, с. 66—67.

Солдатов И. Б., Преображенский Н. А., Патакина О. К. Консервативное лечение тугоухости. — В кн.: Тугоухость. М., 1978, с. 376—417.

Сперанский А. П., Рокитанский В. И. Ультразвук и его лечебное применение. М., 1970. 224 с.

Степанов В. М. Сочетанное действие рентгенооблучения и ультразвука в эксперименте на солидную аденокарциному Эрлиха у мышей (предварительное сообщение). — В кн.: Актуальные вопросы клинической медицины. Т. 2. Кемерово, 1966, с. 309.

Тартаковский В. Д. О дифракции звуковых волн в сходящихся пучках. — Акуст. журн., 1958, т. 4, № 4, с. 354—360.

Тюрин С. И. Метод локального воздействия фокусированным ультразвуком через интактный череп. Канд. дис. М., 1972.

Тюрин С. И., Бразовская Ф. А., Илин Ю. С., Пайкин Д. И., Сиротюк М. Г., Гаурилов Л. Р. Использование фокусированного ультразвука для локального разрушения структур мозга без повреждения черепа. — Бюлл. экпер. биол. и мед., 1973, т. 75, № 5, с. 120—122.

Тюрин С. И., Бразовская Ф. А., Горсаков С. А., Илин Ю. С., Сиротюк М. Г., Гаурилов Л. Р., Рябухин В. В. Возможность проведения ультразвуковых нейрохирургических операций при облучении через интактный череп. — В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине. — Тез. докл. 2-ой научн. конф. Ч. 2. Ульяновск, 1975, с. 354—356.

Фридман Ф. Е. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии. Докт. дис. М., 1968.

Фридман Ф. Е. Ультразвук в офтальмологии. М., 1973. 152 с.

Хаятин В. М., Барз Л. А., Лукошкова Е. В., Малащенко Ю. Е., Сирота Т. И., Сокина Р. С., Черниловская И. Е., Шур В. Л. К построению теории боли — афферентный код и операции нейронных систем, реализующих ноцицептивные реакции. — В кн.: Нейрональные механизмы боли. Матер. Всесоюз. симпози. 23—27 апр. 1973 г. Л., 1973, с. 26—29.

Хилов К. П., Преображенский Н. А. Отосклероз. Л., 1965. 238 с.

Цирульников Е. М. О некоторых вопросах температурной рецепции. — В кн.: Сенсорные системы. Морфофизиологические и поведенческие аспекты. Л., 1977, с. 104—124.

Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е. О специализированном аппарате температурной рецепции у человека. — Журн. эвол. биохим. и физиол., 1975, т. 11, № 5, с. 479—482.

(Цирульников Е. М., Щеканов Е. Е.) Tsurulnikov E. M., Shchekanov E. E. Temperature sensation among other sensation to the stimuli of focused ultrasound. The comparison with the temperature sensations by mechanical stimuli. — In: Sensory functions of the skin. Oxford, New York, 1976, p. 399—411.

Цукерман В. А. Локальное воздействие на нейроны живого мозга сходящимися ультразвуковыми или слабыми ударными волнами. — Биофизика, 1969, т. 14, № 2, с. 300—303.

Цыганов А. И., Федотов А. Ф., Фейгин Н. П., Исаков В. Л., Батюк Д. Ф., Новикова В. А., Покотилеко А. К. Ультразвук в оториноларингологии. Киев, 1978. 192 с.

Чиркин А. А., Богданович Л. И., Улащик В. С. Ультразвук и реактивность организма. Минск, 1977. 190 с.

Эльпинер И. Е. Ультразвук. Физико-химическое и биологическое действие. М., 1963. 420 с.

Эльпинер И. Е. Биофизика ультразвука. М., 1973. 384 с.

Эфрусс М. М. Слуховые аппараты и аудиометры. М., 1975. 95 с.

Юханов И. Х. Об измерениях поглощения ультразвуковой энергии in vivo. — В кн.: Электронная аппаратура медицинского назначения (биометрические датчики и усилители). Труды Всесоюз. семинара «Развитие фи-

зиологического приборостроения для научных исследований в биологии и медицине». Т. 1. М., 1970, с. 59—63.

Икубовский Е. Л. Слуховая чувствительность к ультразвуку у детей, обучающихся в школе для глухих. — Вестн. оториноларингол., 1974, № 6, с. 13—15.

Ackerman. Biophysical Science. New York, 1962. (Аккерман Ю. Биофизика. М., 1964. 683 с.).

Adler L., Cook K. V. Ultrasonic parameters of freshly frozen dog tibia. — J. Acoust. Soc. Amer., 1975, v. 58, N 5, p. 1107—1108.

Allenberg K., Kästner S. Demodulation von Ultraschallwellen in Flüssigkeiten. — Ann. Physik, 1952, Bd 11, N 2—3, S. 161—165.

Andres K. H., von Düring M. Morphology of cutaneous receptors. — In: Handbook of sensory physiology. V. 2. Somatosensory system. Berlin-Heidelberg-New York, 1973, p. 3—28.

Anson B. J., Narpeha R. L., Rensink B. S. The gross and macroscopic anatomy of the labyrinth. — Ann. Otol., 1968, v. 77, N 4, p. 583—607.

Aström K. E., Bell E., Ballantine H. T., Heidensleben E. An experimental neuropathological study of the effects of high-frequency focused ultrasound on the brain of the cat. — J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1961, v. 20, N 4, p. 484—520.

Bakay L., Hueter T. F., Ballantine H. T., Sosa D. Ultrasonically produced changes in the blood-brain barrier. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 76, p. 457—467.

Baldes E. J., Herrick J. F., Stroebel C. F. Biologic effects of ultrasound. — Amer. J. Phys. Med., 1958, v. 37, N 3, 411—421.

Ballantine H. T., Bell E., Manlapaz J. Progress and problems in the neurological applications of focused ultrasound. — J. Neurosurg., 1960, v. 17, N 5, p. 858—876.

Ballantine H. T., Hueter T. F., Nauta W. J. H., Sosa D. M. Focal destruction of nervous tissue by focused ultrasound: biophysical factors affecting its application. — J. Exp. Med., 1956, v. 104, N 3, p. 337—360.

Barnard J. W., Fry W. J., Fry F. J., Brennan J. F. Small localized ultrasonic lesions in the white and grey matter of the cat brain. — Arch. Neurol. Psychiat., 1956, v. 75, p. 15—35.

Barnard J. W., Fry W. J., Fry F. J., Krumins R. F. Effects of high intensity ultrasound on the central nervous system of the cat. — J. Comp. Neurol., 1955, v. 103, N 3, p. 459—484.

Basauri L., Lele P. P. A simple method for production of trackless focal lesions with focused ultrasound: statistical evaluation of the effects of irradiation on the central nervous system of the cat. — J. Physiol., 1962, v. 160, N 4, p. 513—534.

Beecher H. K. The measurements of pain. — Pharmacol. rev., 1957, v. 9, N 1, 59—209.

Beier W., Dörner E. Der Ultraschall in Biologie und Medizin. Leipzig, 1954. (Байер В., Дёрнер Э. Ультразвук в биологии и медицине. М., 1958. 186 с.).

Bender L. F., Herrick J. F., Krusen F. H. Temperatures produced in bone by various methods used in ultrasonic therapy. — Arch. Phys. Med. Rehabil., 1953, v. 34, N 3, p. 424.

Bergmann L. Der Ultraschall und seine Anwendung in Wissenschaft und Technik. Zürich, 1954. (Бергман Л. Ультразвук и его применение в науке и технике. М., 1956. 726 с.).

Blair E. Clinical Hypothermia. New York—Toronto—London, 1964. 272 p.

Blake F. G. The onset of cavitation in liquids. Techn. Mem. N 12, Acoust. Res. Lab., Harvard Univ., Cambridge, 1949.

Blitz M. Experimentelle Beiträge zur Lösung der Frage über die spezifische Energie der Hautnerven. — Z. Biol., 1884, Bd 20, N 2, S. 141—156.

Blitz M. Experimentelle Beiträge zur Lösung der Frage über die spezifische Energie der Hautnerven. — Z. Biol., 1885, Bd 21, H. 4, S. 145—160.

Bryan M. E., Nowell E. The application of ultrasound to audiometry. — Biomed. Engng., 1974, v. 9, N 1, p. 10—13.

Bullock T. H. Mollusca: lastropoda. — In: Structure and function in the nervous systems of invertebrates. V. II. San Francisco—London, 1965, p. 1283—1386.

Burgess P. R., Perl E. R. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. — In: Handbook of sensory physiology. V. II. Somatosensory system. Berlin—Heidelberg—New York, 1973, p. 29—78.

Burkhardt D., de la Motte I. Wörterbuch der Neurophysiologie, Jena, 1971. 316 S.

Carlin B. Ultrasonics. New York—Toronto—London, 1949 (Карлин Б. Ультразвук. М., 1950. 306 с.).

Cauna N. Light and electron microscopical structure of sensory end-organs in human skin. — In: The skin senses. Springfield, Illinois, 1968, p. 15—37.

Clarke P. R., Hill C. R., Adams K. Synergism between ultrasound and X rays in tumour therapy. — Brit. J. Radiol., 1970, v. 43, N 506, p. 97—99.

Coakley W. T. Acoustical detection of single cavitation events in a focused field in water at 1 MHz. — J. Acoust. Soc. Amer., 1971, v. 49, N 3, pt. 2, p. 792—801.

Coleman D. J., Luzzi F. L., Burt W. J., Wen H. Properties observed in cataracts produced experimentally with ultrasound. — Amer. J. Ophthalmol., 1971, v. 71, N 6, p. 1284—1288.

Dieroff H. G., Ertel H. Some thoughts on the perception of ultrasonics by man. — Arch. Oto-Rhino-Laryngol., 1975, 209, N 4, p. 277—290.

Dunn F. Physical mechanisms of the action of intense ultrasound on tissue. — Amer. J. Phys. Med., 1958, v. 37, N 3, p. 148—151.

Dunn F. Temperature and amplitude dependence of acoustic absorption in tissue. — J. Acoust. Soc. Amer., 1962, v. 34, N 10, p. 1545—1547.

Dunn F. Ultrasonic absorption by biological materials. — In: Ultrasonic energy. Urbana, 1965, p. 51—62.

Dunn F., Fry W. J. An ultrasonic dosage study: functional endpoint. — In: Ultrasound in biology and medicine. Washington, 1957, p. 226—235.

Dunn F., Fry F. J. Interaction of intense ultrasound and the mammalian central nervous system. — Proc. of the 7th Intern. Congr. on Acoustics, Budapest, 1971a, 4, 25 U 16, p. 673—676.

Dunn F., Fry F. J. Ultrasonic threshold dosages for the mammalian central nervous system. — IEEE Trans. Biomed. Engng., 1971b, July, p. 253—256.

Dunn F., Lohnes J. E., Fry F. J. Frequency dependence of threshold ultrasonic dosages for irreversible structural changes in mammalian brain. — J. Acoust. Soc. Amer., 1975, v. 58, N 2, p. 512—514.

Dussik K. T., Fritch D. J., Kyriazidou M., Sear R. S. Measurements of articular tissues with ultrasound. — Amer. J. Phys. Med., 1958, v. 37, N 3, p. 160—165.

Edmonds P. D. Interactions of ultrasound with biological structures — a survey of data. — In: Interaction of ultrasound and biological tissue. Maryland, 1972, p. 299—317.

Erikson K. R., Fry F. J., Jones J. P. Ultrasound in medicine — a review. — IEEE Trans. Sonics and Ultrasonics, 1974, v. 21, N 3, p. 144—170.

Fifková E., Maršala J. Stereotaxic atlas for the cat, rabbit and rat. — In: Electrophysiological methods in biological research. Prague, 1960, p. 426—467.

Filipczynski L. (Ed.) Ultrasonic in biology and medicine. Warszawa, 1972. 274 p.

Fleischner G. Studien am skelet des Gehörorgans der Säugetiere, einschliesslich des Menschen. — Säugetier. Mitt., 1973, Bd 21, N 2—3, S. 131—239.

Flynn G. Physics of acoustic cavitation in liquids. — In: Physical Acoustics. V. I, pt B. New York—London, 1964, p. 57—112. (Флинн Г. Физика акустической кавитации в жидкостях. — В кн.: Физическая акустика. Т. I, ч. B. М., 1967, с. 7—138).

Foster K. R., Wiederhold M. L. Auditory responses in cats produced by pulsed ultrasound. — J. Acoust. Soc. Amer., 1978, v. 63, N 4, p. 1199—1205.

Fox F. E., Griffing V. Experimental investigation of ultrasonic intensity gain in water due to concave reflectors. — J. Acoust. Soc. Amer., 1949, v. 21, N 4, p. 352—359.

Frey M., von. Beiträge zur Sinnesphysiologie der Haut III. — Ber. Verland Gesellsch. Wissensch. Math-phys. (Leipzig), 1895, Bd 47, S. 166—184.

Frisina R. D., Gescheider G. A. Comparison of child and adult vibrotactile thresholds as a function of frequency and duration. — Percept. and Psychophys., 1977, v. 22, N 1, p. 100—103.

Fry W. J. Action of ultrasound on nerve tissue — a review. — J. Acoust. Soc. Amer., 1953, v. 25, N 1, p. 1—5.

Fry W. J. Comments on recent paper by Hueter et al. on ultrasonic lesions in the central nervous system. — J. Acoust. Soc. Amer., 1956, v. 28, N 4, p. 719—721.

Fry W. J. Thermocouple probes. — In: Ultrasound in biology and medicine. Washington, 1957, p. 239—243.

Fry F. J. Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery. — Amer. J. Phys. Med., 1958a, v. 37, N 3, p. 152—156.

Fry W. J. Use of intense ultrasound in neurological research. — Amer. J. Phys. Med., 1958b, v. 37, N 3, p. 143—147.

Fry W. J. Biological and medical acoustics. — J. Acoust. Soc. Amer. 1958c, v. 30, N 5, p. 387—393.

Fry F. J. Recent developments in ultrasound at the Biophysical Research Laboratory and their application to the basic problems in biology and medicine. — In: Ultrasonic energy. Urbana, 1965a, p. 202—228.

Fry W. J. New approaches to the study and modification of biological systems by ultrasound. — In: Ultrasonic energy. Urbana, 1965b, p. 242—254.

Fry W. J. Mammillary complex of cat brain-aspects of quantitative organization. — Anat. Rec., 1966, v. 154, N 1, p. 175—184.

Fry W. J. Electrical stimulation of brain localized without probes — theoretical analysis of proposed method. — J. Acoust. Soc. Amer., 1968, v. 44, N 4, p. 919—931.

Fry F. J. Ultrasonic visualization of human brain structure. — Invest. Radiol., 1970a, v. 5, N 2, p. 117—121.

Fry F. J. Ultrasonic visualization of ultrasonically produced lesions in brain. — Conf. Neurol., 1970b, v. 32, p. 38—52.

Fry W. J. Quantitative delineation of the efferent anatomy of the medial mammillary nucleus of the cat. — J. Comp. Neurol., 1970 c, v. 139, N 3, p. 321—336, 1970.

Fry F. J., Ades H. W., Fry W. J. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. — Science, 1958, v. 127, N 3289, p. 83—84.

Fry W. J., Barnard J. W., Fry F. J., Brennan J. F. Ultrasonic produced localized lesions in the central nervous system. — Amer. J. Phys. Med., 1955, v. 34, N 5, p. 413—423.

Fry W. J., Brennan J. F., Barnard J. W. Histological study of changes produced by ultrasound in the grey and white matter of the central nervous system. — In: Ultrasound in biology and medicine. Washington, 1957, p. 110—130.

Fry W. J., Dunn F. Ultrasonic irradiation of the central nervous system at high sound levels. — J. Acoust. Soc. Amer., 1956, v. 28, N 1, p. 129—131.

Fry F., Dunn F. Interaction of ultrasound and tissue. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Maryland, 1972, p. 109—114.

Fry F. J., Eggleton R. C. Ultrasonic device for human disease diagnostic and surgery. — In: Ultrasonic symposium proceedings. Boston, 1972. New York, 1972, p. 33—37.

Fry W. J., Fry R. B. Temperature changes produced in tissue during ultrasonic irradiation. — J. Acoust. Soc. Amer., 1953, v. 25, N 1, p. 6—11.

Fry W. J., Fry R. B. Determination of absolute sound levels and acoustic absorption coefficients by thermocouple probes. I. Theory. II. Experiment. — J. Acoust. Soc. Amer., 1954, v. 26, N 3, p. 294—310, 311—317.

Fry W. J., Fry F. J. Neurosonicsurgery. — In: Ultrasound in biology and medicine. Washington, 1957, p. 99—103.

Fry W. J., Fry F. J. Fundamental neurological research and human neurosurgery using intense ultrasound. — IRE Trans. Med. Electron., 1960, v. 7, N 3, p. 166—181.

Fry W. J., Fry F. J. Location of anatomic sites in brains of experimental animals based on internal landmarks. — Anat. Rec., 1963, v. 147, N 2, p. 171—183.

Fry F. J., Fry W. J. Ultrasonic visualization of ultrasonically produced brain lesions. — In: Proc. 8-th Intern. Conf. on Med. and Biol. Engineering. (Session 32—3) Chicago, 1969.

Fry W. J., Fry F. J., Malek R., Pankau J. W. Quantitative neuroanatomic studies implemented by ultrasonic lesions-mammillary nuclei and associated complex of cat brain. — J. Acoust. Soc. Amer., 1964, v. 36, N 10, p. 1795—1835.

Fry F. J., Heimbürger R. F., Gibbons L. V., Eggleton R. C. Ultrasound for visualisation and modification of brain tissue. — IEEE Trans. on Sonics and Ultrasonics, 1970, v. SU-17, N 3, p. 165—169.

Fry F., Kossoff G., Eggleton R. C., Dunn F. Threshold ultrasonic dosages for structural changes in the mammalian brain. — J. Acoust. Soc. Amer., 1970, v. 48, N 6, pt. 2, p. 1413—1417.

Fry W. J., Meyers R., Fry F. J., Schulz D. F., Freyer I. L., Neyes R. F. Topical differentiation of pathogenetic mechanism underlying Parkinsonian tremor and rigidity as indicated by ultrasonic irradiation in the human brain. — Trans. Amer. Neurol. Assoc., 1958, 16—24.

Fry W. J., Mosberg W. H., Barnard J. W., Fry F. J. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasonics. — J. Neurosurg., 1954, v. 11, p. 471—478.

Fry W. J., Tucker D., Fry F. J., Wulff V. J. Physical factors in ultrasonically induced changes in living systems: II. Amplitude duration relations and the effects of hydrostatic pressure for nerve tissue. — J. Acoust. Soc. Amer., 1951, v. 23, N 3, p. 364—368.

Fry W. J., Wulff V. J., Tucker D., Fry F. J. Physical factors involved in ultrasonically induced changes in living system: I. Identification of non-temperature effects. — J. Acoust. Soc. Amer., 1950, v. 22, N 6, p. 867—876.

Gaillard R. Essais de stimulation par ultra-sons modulés en impulsions brèves. — J. Physiol. (France), 1960, v. 52, N 1, p. 102.

Goldman D. E., Hueter T. F. Tabular data of the velocity and absorption of high frequency sound in mammalian tissues. — J. Acoust. Soc. Amer., 1956, v. 28, N 1, p. 35—37.

Gruetzmacher J. Piezoelektrische Kristall mit Ultraschallkonvergenz. — Phys., 1935, Bd 96, S. 342.

Griffing V., Fox F. E. Theorie of ultrasonic intensity gain due to concave reflectors. — J. Acoust. Soc. Amer., 1949, v. 21, N 4, p. 348—351.

Grossman Ch. C., Holmes J. H., Joyner C., Purnell E. W. (Ed.) Diagnostic ultrasound. New York, 1966. 519 p.

Hall K. R. L. Studies of cutaneous pain: a survey of research since 1940. — Brit. J. Psychol., 1953, v. 44, p. 279—294.

Hasegawa H., Watanabe M., Ito J., Nakajo S., Ishitani K., Oguwa T., Okawa M. Study on the ultrasonic attenuation in brain tissue in vivo. — Jap. Med. Ultrason., 1966, N 4, N 1—2, p. 8.

Hensel H. Thermoreceptors. — In: Annual review physiology. V. 36. Palo Alto, California, 1974, p. 233—249.

Hering E. Grundzüge einer Theorie des Temperatursinns. — Sitzber. Wien Akad., 1877, Bd 75/111, S. 101—135.

Hickey R. C., Fry W. J., Meyers R., Fry F. J., Bradbury J. T. Human pituitary irradiation with focused ultrasound. An initial report on effect in advanced breast cancer. — Arch. Surg., 1961, v. 83, N 4, p. 620—633.

- Hill C. R. Ultrasonic exposure thresholds for changes in cells and tissues. — J. Acoust. Soc. Amer., 1972a, v. 52, N 2, pt. 2, p. 667—672.
- Hill C. R. Detection of cavitation. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Maryland, 1972b, p. 199—200.
- Hill C. R. Interaction of ultrasound with cells. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Maryland, 1972c, p. 57—59.
- Hueter T. F., Ballantine H. F., Cotter W. C. Production of lesions in the central nervous system with focused ultrasound: a study of dosage factors. — J. Acoust. Soc. Amer., 1956, v. 28, N 2, p. 192—201.
- Hughes D. E., Nyborg W. L. Streaming and other activity around sonically induced bubbles in a cause of damage to living cells. — Science, 1962, v. 238, N 5337, p. 108—114.
- Hussey M. Diagnostic ultrasound: an introduction to the interaction between ultrasound and biological tissues. Glasgow—London, 1975. 254 p.
- Hüter Th. Messung der Ultraschallabsorption in tierischen Geweben und ihre Abhängigkeit von der Frequenz. — Naturwissenschaften, 1948, Bd 35, N 9, S. 285—287.
- Inggo A., Gottschaldt K.-M. Mechanoreceptoren der Haut mit einfachem und komplexen sensorischen Strukturen. — In: Symposium mechanoreception, Abstracts of Papers. Bochum, 1973.
- Ishikawa S., Ishii M. Ultrasonic attenuation in brain tissue (the 6-th report). — Jap. Med. Ultrason., 1965, v. 3, N 1—2, p. 35.
- Ishikawa S., Yukishita K., Sato K., Ito K., Wagai T. Ultrasonic attenuation in brain tissue (the 7-th report). Relation of ultrasonic attenuation and histological structure of tumor tissue. — Jap. Med. Ultrason., 1965a, v. 3, N 1—2, p. 48.
- Ishikawa S., Yukishita K., Ito K. Ultrasonic attenuation in brain tissue (the 5-th report). Attenuation of ultrasound in brain tumor. — Jap. Med. Ultrason., 1965, v. 3, N 1—2, p. 33.
- Katsumi S., Tsuchida M., Takagaki M., Wagai T. The destructive action of intense focused ultrasound to the malignant tumor tissues. — Jap. Med. Ultrason., 1965, v. 3, N 1—2, p. 6, 41.
- Kelly E. (Ed.) Ultrasound in biology and medicine. Washington, 1957. 155 p.
- Kelly E. (Ed.) Ultrasonic energy. Biological investigations and medical applications. Urbana, 1965. 388 p.
- Kikuchi Y. (Ed.) Ultrasonic in medicine. Tokyo, 1973. 648 p.
- King D. (Ed.) Diagnostic ultrasound. St. Louis, Missouri, 1974. 314 p.
- Kishimoto T. Ultrasonic absorption in bones. — Acustica, 1958, v. 8, N 3, p. 179—180.
- Kremkau F. W., Witcofski R. L. Mitotic reduction in rat liver exposed to ultrasound. — J. Clin. Ultrasound, 1974, v. 2, N 2, p. 123—126.
- Konietzny F., Hensel H. Warm fiber activity in human skin nerves. — Pflüg. Arch., 1975, Bd 359, N 3, S. 265—267.
- Kuno Y. Human perspiration. Springfield—Illinois, 1959. (Куно Яс. Перспирация у человека. М., 1961. 267 с.)
- Lehmann J. F., Johnson E. W. Some factors influencing temperature distribution in thighs exposed to ultrasound. — Arch. Phys. Med. Rehabil., 1958, v. 39, N 6, p. 347.
- Lehmann J. F., Krusen F. H. Biophysical effects of ultrasonic energy on carcinoma and their possible significance. — Arch. Phys. Med. Rehabil., 1955, v. 36, N 7, p. 452—459.
- Leichner G. H. Concepts of electronic design for precision ultrasonic lesions. — In: Ultrasonic energy. Urbana, 1965, p. 229—235.
- Lele P. P. A simple method for production of trackless focal lesions with focused ultrasound: physical factors. — J. Physiol. (London), 1962a, v. 160, N 3, p. 494—512.
- Lele P. P. Irradiation of plastics with focused ultrasound: a simple method for evaluation of dosage factors for neurological application. — J. Acoust. Soc. Amer., 1962b, v. 34, N 4, c. 412—420.

- Lele P. P. Effects of focused ultrasonic radiation on peripheral nerve, with observations on local heating. — Exp. Neurol., 1963, v. 8, N 1, p. 47—83.
- Lele P. P. Concurrent detection of the production of ultrasonics lesions. — Med. Biol. Engin., 1966, v. 4, N 5, p. 451—456.
- Lele P. P. Production of deep focal lesions by focused ultrasound — current status. — Ultrasonics, 1967, v. 5, p. 105—112.
- Lele P. P. Mechanisms of surgical lesions production by focused ultrasound. — J. Acoust. Soc. Amer., 1971, v. 50, N 1, pt. 1, p. 91.
- Lele P. P., Pierce A. D. The thermal hypothesis of the mechanism of ultrasonic focal destruction in organized tissues. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Rockville, Maryland, 1972, p. 121—128.
- Lele P. P., Senapati N., Hsu W. L. Mechanisms of tissue-ultrasound interaction. — In: Ultrasonics in medicine. Proc. of the 2-d World Congress on Ultrasonics in Medicine. Rotterdam, June 1972. Amsterdam, 1974, p. 345—352.
- Lerner R. M., Carstensen E. L., Dunn F. Frequency dependence of threshold for ultrasonic production of thermal lesions in tissue. — J. Acoust. Soc. Amer., 1973, v. 54, N 2, p. 504—506.
- Lindblom U., Lund J. The discharge from vibration-sensitive receptors in the monkey foot. — Exp. Neurol., 1966, v. 15, N 4, p. 401—417.
- Loewenstein W. R. Facets of a transducer process. — Gold Spring Sympos. Harbor. V. 30. 1965, p. 29—43.
- Ludwig G. D. The velocity of sound through tissues and acoustic impedance of tissues. — J. Acoust. Soc. Amer., 1950, v. 22, N 6, p. 862—866.
- Lynn J. G., Putnam F. J. Histology of cerebral lesions produced by focused ultrasound. — Amer. J. Pathol., 1944, v. 90, N 3, p. 637—649.
- Lynn J. G., Zwemer E. L., Chick A. J., Miller A. F. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. — J. Gen. Physiol., 1942, v. 26, N 4, p. 179—193.
- Martin B., McElhane J. H. The acoustic properties of human skull bone. — J. Biomed. Mater. Res., 1971, v. 5, N 4, p. 325—333.
- Matuschek I. Einführung in die Ultraschalltechnik. VEB Verl. Technik, Berlin, 1957. 535 p. (Матусечек И. Ультразвуковая техника. М., 1962. 511 с.)
- Matison C. G., Lele P. P. Scattering of ultrasonic plane waves by ultrasonic focal lesions in tissues. — In: Ultrasonics symposium proceedings. Boston, 1972. New York, 1972. p. 446—452.
- McDicken W. N. Diagnostic ultrasonics. London, 1976. 332 p.
- McElroy J. T. Focused ultrasonic beams. — Internat. J. Nondestr. Test., 1971, v. 3, N 1, p. 27—58.
- Melzack R. Pain: past, present and future. — In: Pain. New perspectives in therapy and research. New York—London, 1976, p. 135—145.
- Meyers R., Fry W. J., Fry F. J., Dreyer L. L., Schultz D. F., Noyes R. F. Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. — J. Neurosurg., 1959, v. 16, N 1, p. 32—54.
- Meyers R., Fry F. J., Fry W. J., Eggleton R. C., Schultz D. F. Determinations of topological human brain representations and modifications of signs and symptoms of some neurologic disorders by the use of high level ultrasound. — Neurology, 1960, v. 10, N 2, p. 271—277.
- Miller M. R., Ralston H. J., Kasahara M. The pattern of cutaneous innervation of the human hand. — Amer. J. Anat., 1958, v. 102, N 2, p. 183—218.
- Miller M. R., Ralston H. J., Kasahara M. The pattern of cutaneous innervation of the human hand, foot and breast. — In: Advances in biology of skin. V. 1. Cutaneous innervation. Oxford—London—New York—Paris, 1960, p. 1—47.
- Minnaert M. On musical-air bubbles and the sound of running water. — Phil. Mag., 1933, v. 16, N 7, p. 235.

Morgan D. E., Gilman S., Dirks D. D. Temporal integration at the «threshold» of the acoustic reflex. — J. Acoust. Soc. Amer., 1977, v. 62, N 1, p. 168—176.

Murai N., Hoshi K., Nakamura N. Effects of diagnostic ultrasound irradiated during fetal stage on development of orienting behavior reflex ontogeny in rats. — Tohoku J. Exp. Med., 1975, v. 116, N 1, p. 17—24.

Müller J. Ueber die phantastischen Gesichterscheinungen. Coblenz, 1826.

Nafe J. P. Neural correlates of sensation. — In: The skin senses. Springfield, Illinois, 1968, p. 5—14.

Nelson P. A., Herrick J. F., Krusen F. H. Temperatures produced in bone marrow, bone and adjacent tissues by ultrasonic diathermy. — Arch. Phys. Med. Rehabil., 1950, v. 31, p. 687.

Neppiras E. A. Subharmonic and other low-frequency signals from sound-irradiated liquids. — J. Sound. Vibrat., 1969, v. 10, N 2, p. 176—186.

Neppiras E. A., Parrot J. Noise measurements relating to the threshold and intensity of cavitation. — In: 5-c Congrès International D'Acoustique. Liège, 1965, D51.

Nyborg W. L. Physical aspects of high amplitude sound phenomena. — In: Ultrasound in biology and medicine. Washington, 1957, p. 15—29.

(Nyborg W. L. 1969) Нуборг В. Акустические течения. — В кн.: Физическая акустика. Т. 2, ч. В. Свойства полимеров и нелинейная акустика. М., 1969, с. 302—377.

Nyborg W. L. Steady rotation of particles in a sound field. — J. Acoust. Soc. Amer., 1971, v. 50, N 1, pt. 2, p. 100.

Nyborg W. L. Effects of ultrasound on cells. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Rockville, Maryland, 1972, p. 47—55.

Ogura T., Ishitani K., Hasegawa H. Ultrasonic attenuation through brain. — Jap. Med. Ultrason., 1965, v. 3, N 1—2, p. 31.

O'Brien W. D., Shore M. L., Fred R. K., Leach W. M. On the assessment of risk to ultrasound. — IEEE Ultrasonics Symp. Proc., 1972, p. 486—490.

O'Neill. Theory of focusing radiators. — J. Acoust. Soc. Amer., 1949, v. 21, N 5, p. 516—526.

Padgham C. A., Saunders J. E. The perception of light and colour. London, 1975. (Надхам Ч., Саундерс Дж. Восприятие света и цвета. М., 1978. 256 с.).

Pond J. B. The role of heat in the production of ultrasonic focal lesions. — J. Acoust. Soc. Amer., 1970, v. 47, N 6, pt. 2, p. 1607—1611.

Pumfrey R. Upper limit of frequency for human hearing. — Nature, 1950, v. 166, N 4222, p. 571.

Purnell E. W., Sokollu A., Holasek E. The production of focal chorioretinitis by ultrasound. — Amer. J. Ophthalmol., 1964, v. 58, N 6, p. 953—957.

Purnell E. W., Sokollu A., Torchia R., Taner N. Focal chorioretinitis produced by ultrasound. — Invest. Ophthalmol., 1964, v. 3, N 6, p. 657—664.

Reid J. M., Sikov M. R. (Ed.). Interaction of ultrasound and biological tissues: workshop proceedings. — US Dept. Health, Maryland, 1972. 318 p.

Robinson M., Kasden S. O. Bone conduction speech discrimination. An indication of cochlear function in the immediate postoperative period. — Arch. Otolaryngol., 1977, v. 103, N 4, p. 238—240.

Robinson T. C., Lele P. P. An analysis of lesion development in the brain and in the plastics by high-intensity ultrasound at low-megahertz frequencies. — J. Acoust. Soc. Amer., 1972, v. 51, N 4, pt. 2, p. 1333—1351.

Rosenberg R. S., Purnell E. W. Effects of ultrasonic radiation to the ciliary body. — Amer. J. Ophthalmol., 1967, v. 63, N 3, p. 403—409.

Santis de P., Sette D., Wanderlingh F. Cavitation detection: the use of the subharmonics. — J. Acoust. Soc. Amer., 1967, v. 42, N 2, p. 514—516.

Sawyer Ch. H., Everett J., Green J. The rabbit diencophalon in stereotaxic coordinates. — J. Comp. Neurol., 1954, v. 101, N 3, p. 801—824.

Shoji R. E., Shimizu T., Matsuda S. An experimental study on the effect of low intensity ultrasound on developing mouse embryos. — Teratology, 1976, v. 6, p. 119.

Sokollu A. Destructive effect of ultrasound on ocular tissues. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Maryland, 1972a, p. 129—134.

Sokollu A. Future uses of ultrasound in diagnosis and surgery. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Maryland, 1972b, p. 287—291.

Steward H. E., Harris G. R., Frost H. M. Development of principles and concepts for specification of ultrasonic diagnostic equipment performance. — In: Ultrasound in medicine. V. 38. New York, 1977, p. 2115—2142.

Somjen G. Sensory coding in the mammalian nervous system. New York, 1972. 315 p.

Sumino R., Dubner R., Starkman S. Responses of small myelinated «warm» fibers to noxious heat stimuli applied to the monkey's face. — Brain Res., 1973, v. 62, N 1, p. 260—263.

Takeuchi T., Ishii M., Takeuchi K., Takagaki M., Wagai T. The experimental study of stereotaxic destruction on the cat brain by intense focused ultrasound (the 4-th report). Detection of ultrasonic focal lesion by ultrasonic echo-method. — Jap. Med. Ultrason., 1964, N 4, p. 16—19.

Takeuchi T., Takeuchi K., Ishii M., Wagai T., Ide M. An experimental study of stereotaxic destruction on the cat brain by 3 megacycle focused ultrasound. — Jap. Med. Ultrason., 1965, v. 3, N 1—2, p. 8.

Takeuchi K., Takeuchi T., Ishii M., Wagai T., Ide M., Ohira E. The experimental study of stereotaxic destruction on the cat brain by intense focused ultrasound (the 7-th report) — Jap. Med. Ultrason., 1966, v. 4, N 1—2, p. 7.

Taylor K. J. W. Ultrasonic damage to spinal cord and the synergistic effect of hypoxia. — J. Pathol., 1970, v. 102, N 1, p. 41—47.

Taylor K. J., Pond J. B. Primary sites of ultrasonic damage on cell systems. — In: Interaction of ultrasound and biological tissues. Rockville, Maryland, 1972, p. 87—92.

Taylor K. J. W., Connolly C. C. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound. — J. Pathol., 1969, v. 98, N 4, p. 291—293.

Timm C. Hörempfindungen im Ultraschallgebiet. — Experientia, 1950, v. 6, N 9, p. 357—358.

Torchia R. T., Purnell E. W., Sokollu A. Cataract production by ultrasound. — Amer. J. Ophthalmol., 1967, v. 64, N 2, p. 305—309.

Tsuchida M., Katsumi S., Wagai T. Influence of focused ultrasound on tumors. — Jap. Med. Ultrason., 1966, v. 4, N 1—2, p. 44.

Ulrich W. D. Ultrasound dosage for non-therapeutic use on human beings — extrapolation from literature survey. — IEEE Trans. Biomed. Engin., 1974, BME-21, p. 48—51.

Vlieger M., de, White D. N., McCready V. R. Ultrasonics in medicine. Proceedings of the second world congress. Rotterdam, June 1973. Amsterdam, 1974. 386 p.

Wall P. D., Tucker D., Fry F. J., Mosberg W. H. The use of high intensity ultrasound in experimental neurology. — J. Acoust. Soc. Amer., 1953, v. 25, N 2, p. 281—285.

Warwick R., Pond J. Trackless lesions in nervous tissues produced by high intensity focused ultrasound (high-frequency mechanical waves). — J. Anat., 1968, v. 102, N 3, p. 387—405.

Weber E. H. Temperatursinn. — Handwört. der Physiologie, Braunschweig, 1846, Bd 3, 2 Abt., S. 549—556.

Wells P. Physical principles of ultrasonic diagnosis. London—New York, 1969, 282 p.

Wells P. The medical applications of ultrasonics. — Rep. Prog. Phys., 1970, v. 33, p. 45—99.

Wells P. (Ed.). Ultrasonics in clinical diagnosis. Edinburg—London, 1972. 200 p.

Wells P. N. T. The possibility of harmful biological effects in ultrasonic diagnosis. — In: Cardiovascular application of ultrasound. North-Holland, Amsterdam, 1974, p. 1—17.

Wells P. N. T. Biomedical ultrasonics. London—New York—San Francisco, 1977. 635 p.

White D. N. The current and future role of ultrasound in medicine. — In: Ultrasonics symposium proceedings. New York, 1972, p. 44—53.

White D. N. Ultrasound in medical diagnosis. Canada, 1976. 400 p.

White D. N., Curry G. R. Absorption of ultrasonic energy by the skull. —

Ultrason. Biol., Med., 1975, v. 1, N 4, p. 431.

Willard G. W. Focusing ultrasonic radiator. — J. Acoust. Soc. Amer., 1949, v. 21, N 4, p. 360—375.

Wilson W. L., Wiercinski F. J., Nyborg W. L., Schnitzler R. M., Sichel F. J. Deformation and motion produced in isolated living cells by localized ultrasonic vibration. — J. Acoust. Soc. Amer., 1968, v. 40, N 6, p. 1363—1370.

Woeber K. The effect of ultrasound in the treatment of cancer. — In: Ultrasonic energy. Urbana, 1965, p. 137—147.

Woeber K., Zink W. Der Einfluß kombinierter Röntgen und Ultraschallbehandlung auf den experimentellen Tierkrebs. — Nuovo Cimento, 1950, v. 7, Suppl. 2, p. 710.

Yoshimura K., Wakisaka J., Kuramoto S., Takaki S., Watanabe M. Studies on ultrasonic attenuation of brain (the 1st report). On the cat brain water content. — Jap. Med. Ultrason., 1965, v. 3, N 1—2, p. 43.

Yoshioka K., Oka M. Technical developments of focused ultrasound and its biological and surgical application in Japan. — In: Ultrasonic energy. Urbana, 1965, p. 190—200.

Young R. R., Henneman E. Functional effects of focused ultrasound on mammalian nerves. — Science, 1961a, v. 134, N 3489, p. 1521.

Young R. R., Henneman E. Reversible block of nerve conduction by ultrasound. Ultrasonic blocking of nerve fibers. — Arch. Neurol., 1961b, v. 4, N 1, p. 83—89.

Zotterman Y. Thermal sensations. — In: Handbook of physiology. V. 1, sec. 1. Neurophysiology. Washington, 1959, p. 431—458.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Физические и технические основы применения фокусированного ультразвука в физиологии и медицине	6
1.1. Акустические величины и единицы их измерения	6
1.2. Акустические свойства биологических тканей	9
1.3. Фокусирование ультразвука	15
1.4. Фокусирующие излучатели	19
1.5. Ультразвуковые генераторы	28
1.6. Оценка параметров ультразвукового воздействия	34
Глава 2. Биологическое действие фокусированного ультразвука	36
2.1. Тепловое действие	36
2.2. Механическое действие	44
2.3. Физико-химическое действие	48
2.4. Режимы облучения, кумулятивный эффект и безопасность	51
Глава 3. Применение фокусированного ультразвука для разрушения глубоких структур мозга и других биологических тканей	55
3.1. Методические особенности	57
3.2. Разрушающие ультразвуковые дозы	61
3.3. Точность локализации и воспроизводимость результатов	72
3.4. Механизм разрушения биологических тканей	74
3.5. Гистология ультразвуковых разрушений мозга	82
3.6. Изучение структурно-функциональных нервных связей	86
3.7. Разрушение патологически измененных участков мозга	87
3.8. Возможность локального разрушения структур мозга при облучении через неповрежденный череп	88
3.9. Разрушение опухолей	96
Глава 4. Фокусированный ультразвук и раздражение нервных структур	100
4.1. История вопроса	100
4.2. Общие методические особенности	102
4.3. Раздражение кожных воспринимающих нервных структур	104
4.4. Раздражение глубинных воспринимающих нервных структур	109
4.5. Раздражающее действие на рецепторные структуры животных	114
4.6. Воздействие на слуховой лабиринт человека	117
4.7. Действующие факторы раздражающих стимулов фокусированного ультразвука	121
4.8. Место приложения стимула	129

Глава 5. Использование раздражающего действия фокусированного ультразвука в клинике	136
5.1. Исследование чувствительности у неврологических больных	137
5.2. Использование в аудиологии и для слухопротезирования	139
5.3. Возможности применения в других областях	148
Глава 6. Другие возможности применения фокусированного ультразвука в медицине	150
6.1. Воздействие на структуры глаза	150
6.2. Ультразвук как средство повышения противоопухолевой активности лучевой терапии	160
6.3. Фокусированный ультразвук и обратимые изменения в нервной системе	167
6.4. Эхолокация ультразвуковых разрушений	171
Заключение	179
Литература	181

Леонид Рафаилович Гаврилов,
Ефим Михайлович Цирульников

ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК В ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Утверждено к печати
Институтом эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Академии наук СССР

Редактор издательства А. А. Антонова
Художник Д. С. Данилов
Технический редактор З. А. Соломьева
Корректоры С. Н. Сечиглазова и Г. И. Суворова

ИБ № 8862

Сдано в набор 23.08.79. Подписано к печати 20.11.79. М-06486.
Формат 60×90^{1/16}. Бумага типографская № 2. Гарнитура обыкновенная. Печать высокая. Печ. л. 12^{3/4} = 12,5 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 13,62. Тираж 1500. Изд. № 7326. Тип. зак. № 636.
Цена 1 р. 90 к.

Ленинградское отделение издательства «Наука»
199164, Ленинград, В-164, Менделеевская лин., 1

Ордена Трудового Красного Знамени
Первая типография издательства «Наука»
199034, Ленинград, В-34, 9 линия, 12