



Об эффективности и безопасности ультразвуковой транскраниальной стимуляции головного мозга человека

Н.Н.Каркищенко¹, Д.Б.Чайванов², А.А.Вартанов²

¹ — Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

² — Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Контактная информация: к.ф.-м.н. Чайванов Дмитрий Борисович chaivanov@yandex.ru

В работе проведен анализ возможности применения фокусированного ультразвука для транскраниальной модуляции функционального состояния зон головного мозга человека в контексте психотерапии и экспериментальной физиологии нервной системы. Обсуждаются методы генерации ультразвука, возможности транскраниальной фокусировки ультразвука с помощью фазированных решеток на зонах мозга, механизмы и безопасность воздействия.

Ключевые слова: ультразвуковая транскраниальная нейростимуляция, ультразвуковая транскраниальная нейромодуляция, транскраниальный ультрафонофорез, ультразвуковая фазированная решетка.

В работе проведен анализ возможности применения фокусированного ультразвука для транскраниальной модуляции функционального состояния зон головного мозга человека в контексте психотерапии и экспериментальной физиологии нервной системы. Обсуждаются методы генерации ультразвука, возможности транскраниальной фокусировки ультразвука с помощью фазированных решеток на зонах мозга, механизмы и безопасность воздействия.

Ключевые слова: ультразвуковая транскраниальная нейростимуляция, ультразвуковая транскраниальная нейромодуляция, транскраниальный ультрафонофорез, ультразвуковая фазированная решетка.

Предпосылки ультразвуковой транскраниальной стимуляции

Методы ультразвуковых исследований широко используются в биологии и медицине. Ультразвук вызывает разнообразные и мощные биологические эффекты. Это проявляется в виде механических, тепловых и физико-химических явлений. Активизация обменных процессов в органах и тканях, улучшение кровоснабжения достигается при интенсивностях ультразвука до 1-2 Вт/см². Более высокие интенсивности вызывают разрушение белков, гликолипопротеидов и других биологических веществ. Этот феномен используется в хирургической практике.

В наших предыдущих работах подтверждены данные о наличии ультразвуковых сигналов, издаваемых не только мелкими грызунами. Впервые показано, что ультразвуковая вокализация в диапазоне 20-100 кГц свойственна и более высокоорганизованным животным (кролики, мини-свиньи, обезьяны), а также человеку [5]. В предыдущих публикациях [5, 7] подробно освещены вопросы способности генерации ультразвуковых сигналов, показаны сходства и различия информативных параметров животных и человека, позволяющие использовать их как новый инструмент оценки различных психоэмоциональных состояний, стрессорных воздействий и эффектов влияния лекарственных средств.

Нами и другими авторами [5, 18, 23] установлено, что в диапазоне ультразвуковых откликов животные общаются и «сообщают» друг другу о наличии угроз, опасности, дискомфортных состояниях, стресс-воздействиях и т.д. Иными словами в ультразвуковом диапазоне у живых организмов существует механизм передачи и приема жизненно важной информации. Коль скоро ультразвук, генерируемый животными и человеком, проникает в окружающую среду и воспринимается другими особями, можно с высокой долей достоверности говорить о возможности создания технических систем или устройств, генерирующих сигнала

лы в ультразвуковом диапазоне, для воздействия на головной мозг и его исполнительные органы. Ранее нами [5] впервые были зарегистрированы феномены ультразвуковой вокализации у людей и определены их информативные параметры (рис. 1). Для сопоставимости полученных данных результаты были пронормированы и представлены на рисунке 1 в графическом виде, отражающем первый квартиль (25 процентиль), который определяет границу, под которой расположены 25% всех значений в группе данных, а также третий квартиль (75 процентиль), в свою очередь, определяющий границу, над которой расположены 25% всех значений в группе данных.

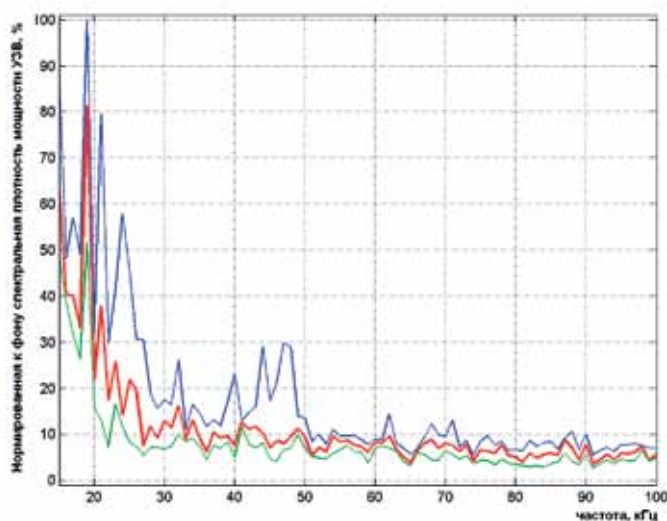


Рис. 1. Диапазоны ультразвуковой вокализации человека (по [5]). По оси абсцисс — частота в кГц. Красная линия — медиана по выборке (N=4, 2-й квартиль). Зеленая линия — 1-й квартиль, 25-й процентиль, синяя линия — 3-й квартиль, 75-й процентиль. По оси ординат — нормированное на фон окружающей среды изменение спектральной плотности мощности ультразвука, выраженное в процентах от максимального изменения.

Место ультразвуковой стимуляции среди других методов

Изучение мозга человека, в отличие от экспериментальных исследований на животных, имеет ряд существенных ограничений. При этом в большинстве своем методы, применяемые в экспериментальной физиологии нервной системы, являются принципиально неприемлемыми при исследовании мозга человека. Отсутствие в ряде случаев возможности использования инвазивных методов исследования, невозможность нанесения дозированных и локальных травматических повреждений ограничивают возможности клинической нейрофизиологии.

В настоящее время одними из наиболее распространенных способов направленной коррекции структурно-функциональной организации мозга человека остаются стереотаксическая нейрохирургия и приемы импульсной стимуляции с помощью долгосрочных вживленных электродов [9]. Понятно, что по этическим соображениям, подобные методы также неприменимы в психологических и клинических экспериментах. Это заставляет искать новые пути, в частности, ультразвуковую транскраниальную стимуляцию головного мозга.

Известными альтернативными ультразвуку методами стимуляции головного мозга являются: магнитная и электрическая транскраниальная стимуляция. Эти методы на сегодняшний день не могут обеспечить точечной локализации воздействия. Так при электрической стимуляции в силу высокой проводимости скальпа и низкой проводимости черепа при близком расположении электродов (менее 5-10 сантиметров) электрический ток протекает в основном по скальпу, не стимулируя головной мозг. В слу-

чае большого расстояния между электродами нельзя обеспечить локальности воздействия [9]. Также не удается сконструировать индуктор магнитного поля, обеспечивающий точечную стимуляцию магнитным полем высокой интенсивности [9].

По-видимому, только фокусированный ультразвук может оказывать локализованное воздействие на подкорковые структуры. Для обоснования такого утверждения необходимо показать:

- 1) Возможность создания локализованного ультразвукового пятна в подкорковых структурах.
- 2) Возможные механизмы высокоэффективного психотропного действия ультразвука.
- 3) Безопасность (обратимость) ультразвукового воздействия.

Анализ возможности создания локализованного ультразвукового пятна в подкорковых структурах

Физическое воздействие ультразвука на мозг человека рассматривалось, прежде всего, для задачи лечения опухолей [15], направленной лекарственной терапии [20], уничтожения тромбов [10], ультразвукового сканирования мозга [11, 14, 17, 22, 29].

Фокусирование ультразвука может быть достигнуто несколькими способами. Самый простой из них — использование преобразователя, излучающая поверхность которого по форме представляет собой вогнутую сферическую оболочку, изготовленную из пьезоэлектрического материала. Фокус такого излучателя лежит на его оси и располагается вблизи центра кривизны оболочки. Фокальная область по форме представляет собой эллипсоид вращения, вытянутый

вдоль оси акустического пучка. Распределение давления вблизи фокуса имеет вид $2J_1(x)/x$, а ширина фокального пятна D равна:

$$D=1,22(\lambda A/a),$$

где:

A — фокусное расстояние,

a — радиус излучателя,

λ — длина волны в ткани.

Для среды без поглощения теория дифракции предсказывает, что только 84% энергии излучателя проходит через фокальную область. Однако в ткани всегда имеется поглощение, а значит эта доля становится еще меньше. Именно в силу сильного поглощения резко ограничивается использование ультразвука с частотой превышающей несколько мегагерц. Обычно удается получить фокальные области с размерами 2-4 мм в ширину и 5-6 мм в длину [1, 8].

Хотя таким способом удается воздействовать на области с четко очерченными границами, регулировать глубину зоны воздействия в этом случае оказывается непросто. Используя плоский излучатель совместно с различными акустическими линзами, можно добиться изменения глубины области воздействия. Так как акустические линзы обычно делаются из материала, имеющего скорость звука больше, чем в воде, то для создания сходящегося пучка линзы необходимо изготавливать вогнутыми. Главное ограничение при использовании набора из таких линз накладывает поглощение ультразвука в материале самих линз. Оптимальная передача энергии осуществляется в том случае, когда линза и излучатель разделены четвертьволновым согласующим слоем. Появление технологии фазированных решеток в различных

применениях мощного ультразвука привело к разработке преобразователей, которые позволяли электронным образом сканировать ультразвуковой пучок и таким образом воздействовать («закрашивать») на большие, в сравнении с локализованной фокальной областью, объемы ткани [8, 9].

Однако для успешной фокусировки ультразвука необходимо несколько источников. Причина в том, что при фокусировке с одного сферического излучателя произошло бы чрезмерное повышение температуры тканей мозга, прилегающих к черепу, вследствие большого поглощения на границах сред. Чтобы избежать «теплового ожога» необходимо использовать несколько излучателей меньшей мощности.

Череп человека является существенной преградой для ультразвука. Являясь сложной двухфазной структурой неправильной формы, кость черепа отражает, рассеивает и поглощает ультразвук. Первые попытки создания ультразвуковых разрушений в тканях мозга были неудачными, из-за того, что облучение проводилось непосредственно через кости черепа. Хотя в мозге и были замечены небольшие разрушения, значительно более сильные повреждения были обнаружены в коже головы. Преобразование мод колебаний и значительное поглощение ультразвука обуславливают весьма высокое затухание ультразвука в костях черепа.

Локальные очаги разрушения в глубоких тканях мозга удалось создать, лишь, когда в черепе было сделано трепанационное отверстие. Необходимость удалять часть черепа, а также сложность наведения фокуса на требуемый участок мозга ограничивали практическое использование этого подхода. Однако разработанные методы коррекции фаз на элементах

фазированной решетки могут позволить устранить фазовые аберрации после прохождения ультразвука через кости черепа и, тем самым, восстановить хорошее качество фокусировки. Такая возможность была продемонстрирована экспериментально с использованием больших по площади полусферических фазированных решеток. Уже к началу 80-х годов прошлого века советским ученым удалось создать экспериментальную аппаратуру, позволяющую фокусировать ультразвук за костью черепа (рис. 2) [3].

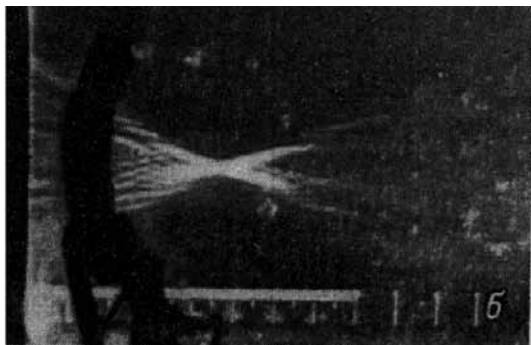
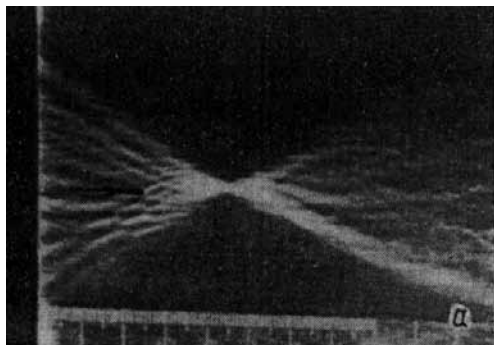


Рис. 2. Прохождение фокусированного ультразвука: в воде (а), через кость черепа человека (б).

В ряде статей сообщается о различных достижениях по локализации ультразвукового пятна [1, 3, 8]. По крайней мере большинство авторов сходится во мнении что диаметры звукового пятна в 5-10 мм (в зависимости от частоты ультразвука и места воздействия) вполне достижимы.

До недавнего времени не существовало математической модели описывающей прохождение ультразвука через череп. В существовавших моделях не учитывалась возможность трансформировать продольные волны, проходящие через скальп, в поперечные волны в черепе, и, затем обратно в продольные в тканях мозга. Это считалось невозможным [12, 19]. Однако в работе [13], как теоретически, так и экспериментально, была

показана существенность вклада поперечных волн в прохождение ультразвука. Был разработан метод проникновения ультразвука внутрь черепа без трепанации, при котором ультразвуковые волны из продольных, распространяющихся в скальпе, преобразовывались бы в поперечные в кости черепа, а затем обратно в продольные в тканях мозга. Затем, на основе этого метода был разработан прибор для ультразвукового сканирования мозга [23].

В работе [19] череп рассматривается

как трехслойная структура, состоящая из двух слоев кости и промежуточного слоя ячеистой кости, лежащего между ними. Акустические свойства черепа в такой модели изучались ранее в работе [16]. Границы слоев предполагаются параллельными плоскостями. Это допустимое приближение, так как рассматриваемая длина волны меньше радиуса кривизны черепа (изучаемая частота составляет от 0,5 МГц до 1 МГц). Далее производится прямой расчет с помощью 3-мерных уравнений упругости. В результате численных экспериментов авторы приходят к неутешительному выводу о том, что поперечные волны не могут проникнуть в ткани мозга, из-за отражений на границах тканей различного типа.

Однако в работе [13], а также в работе [24] была рассмотрена модель, в которой череп рассматривался как изотропное твердое тело. В данной модели было сделано предположение, что границы черепа — 2 плоскости (необязательно параллельные). Это допустимо опять-таки из-за того, что длина волны много меньше радиуса кривизны черепа. Был произведен численный расчет с использованием трехмерного закона упругости. Также были произведены эксперименты на мертвом мозге человека и на модели, выполненной из пластика. Рассматривался ультразвук с частотой 0,75-1,5 МГц.

В ходе экспериментов и численных расчетов было установлено, что при достаточно больших углах падения волны, весьма существенное значение имеет трансформация ультразвука из продольных волн в поперечные. А именно, при угле с нормалью поверхности меньшим 26 градусов в черепе преобладает продольная волна, в пределах от 26 до 32 градусов — имеются волны обоих типов, при угле, большем 32 градусов — преобладает поперечная волна. Также при 32 градусах достигается локальный максимум амплитуды. Полученные различия по фазе между измерениями для пластика и расчетной величиной не превосходят 30 градусов для всевозможных значений угла падения, исключая промежуток между 20 и 30 градусами. По амплитуде (для пластика) ошибка также невелика, это можно считать хорошим результатом эксперимента.

Как показано в работе [21] и обзоре [8], мозг и скальп человека по акустическим характеристикам можно считать однородными структурами. В работе [21] были рассмотрены акустические свойства различных структур мозга, в результате чего были выявлены незначительные разли-

чия между коэффициентами затухания и между скоростями звука. Таким образом, основная сложность заключается в разработке математической модели прохождения ультразвука через череп.

Рассмотрим теорию прохождения ультразвуковых волн сквозь череп, описанную в работах [13, 24]. Главная ее задача заключается в вычислении амплитуды и фазы сигнала в мозге человека, зная параметры волны на поверхности черепа. Это позволит сфокусировать ультразвук в данной зоне мозга, используя несколько источников на поверхности, т.е. так задать входные параметры ультразвука, чтобы в заданной зоне мозга волны находились в одной и той же фазе.

Теория вытекает из трехмерного закона упругости

$$\sigma_{ij} = c_{ijkl} \epsilon_{kl},$$

где σ_{ij} — тензор напряжений, c_{ijkl} — тензор упругости, ϵ_{kl} — тензор деформаций. В рассматриваемом частном случае изотропного твердого тела имеем для продольных волн

$$\sigma_{ij} = \lambda(\epsilon_{11} + \epsilon_{22} + \epsilon_{33}) + 2\mu\epsilon_{ij}, \quad (1)$$

где λ и μ — коэффициенты Ламе для черепа. А для поперечных волн —

$$\sigma_{ij} = 2\mu\epsilon_{ij}. \quad (2)$$

Скорость волн в жидкости имеет вид

$$\vec{v} = \vec{\nabla}\Phi,$$

где Φ — скалярный потенциал скорости. В твердом теле имеет место формула

$$\vec{v} = \vec{\nabla}\Theta + \vec{\nabla}\vec{\Psi},$$

здесь Θ и $\vec{\Psi}$ — соответственно скалярный и векторный потенциалы. Выберем

евклидову систему координат, так чтобы нормаль к поверхности черепа была направлена по оси Оу, а вектор Oz был сонаправлен векторному произведению вектора направления распространения волны и единичного вектора, направленного по нормали к поверхности черепа. Тогда решение волнового уравнения для падающей продольной волны, распространяющейся в скальпе, имеет вид

$$\Phi_1 = \exp(i(\omega t - k_1 \sin(\theta_1)x + k_1 \cos(\theta_1)z)),$$

где k_1 — волновое число падающей волны, θ_1 — угол падения волны (здесь и далее рассматриваются углы между нормалью к поверхности черепа и направлением распространения волны). Для отраженной волны в скальпе решение имеет вид

$$\Phi_2 = A \exp(i(\omega t - k_1 \sin(\theta_2)x - k_1 \cos(\theta_2)z)),$$

где θ_2 — угол распространения отраженной волны. Для продольной волны в черепе, имеем

$$\Theta = A_1 \exp(i(\omega t - k_2 \sin(\theta_3)x + k_2 \cos(\theta_3)z)),$$

где k_2 — волновое число продольной волны в черепе, θ_3 — угол распространения продольной волны. Также для поперечной волны в кости черепа имеем

$$\Psi = A_2 \exp(i(\omega t - k_3 \sin(\theta_4)x + k_3 \cos(\theta_4)z)),$$

где Ψ — у-компонента вектора, k_3 — волновое число поперечной волны, θ_4 — угол распространения поперечной волны. Далее, по определению тензора деформаций

$$\varepsilon = \vec{\nabla} \vec{u},$$

где $\vec{u}$ — вектор смещения. Производя подстановку в уравнения (1) и (2), учитывая, что волны гармонические и производные смещения несложно выражаются через производные скоростей, получаем соотношения

$$i\omega\sigma_{zz} = \lambda \left(\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_z}{\partial z} \right) + 2\mu \left(\frac{\partial v_z}{\partial z} \right),$$

$$i\omega\sigma_{xz} = \mu \left(\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_z}{\partial z} \right).$$

Далее, по определению потенциалов, выражая производные скорости через Φ , Θ , Ψ , после подстановки получаем

$$i\omega\sigma_{zz} = \lambda \nabla^2 \Theta + 2\mu \left(\frac{\partial^2 \Theta}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 \Theta}{\partial x \partial z} \right),$$

$$i\omega\sigma_{xz} = \mu \left(2 \frac{\partial^2 \Theta}{\partial x \partial z} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} \right).$$

Теперь необходимо учесть граничные условия. Они включают в себя непрерывность нормальных составляющих скорости и давления на границе сред, а также условие, что тангенциальная составляющая давления равна нулю на границе сред. Эти условия описываются уравнениями

$$\frac{\partial^2 \Phi}{\partial z} = \frac{\partial \Theta}{\partial z} + \frac{\partial \Psi}{\partial x},$$

$$\lambda_2 \nabla^2 \Phi = \lambda \nabla^2 \Theta + 2\mu \left(\frac{\partial^2 \Theta}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 \Theta}{\partial x \partial z} \right),$$

$$2 \frac{\partial^2 \Theta}{\partial x \partial z} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} = 0,$$

где λ_2 — коэффициент Ламе для жидкости. Из всех этих уравнений, подстановкой в формулы решений волновых уравнений, как следствие был получен закон Снеллиуса

$$\frac{\sin(\theta_1)}{c_1} = \frac{\sin(\theta_3)}{c_3} = \frac{\sin(\theta_4)}{c_4},$$

где c_1 — скорость звука в скальпе, c_3 — скорость распространения продольной волны в черепе, c_4 — скорость распространения поперечной волны. Здесь учитываются выражения для скоростей

$$c_3 = \sqrt{\frac{\lambda + 2\mu}{\rho}},$$

$$c_4 = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}.$$

Также отсюда в работах [13, 24] были выражены амплитуды продольной и поперечной волн в черепе:

$$A_1 = \left(\frac{\rho_1}{\rho_2} \right) \times \frac{\left(2 \frac{\rho_1 c_3}{\cos(\theta_3)} \cos(2\theta_4) \right)}{\left(\frac{\rho_2 c_3}{\cos(\theta_3)} \cos^2(2\theta_4) + \frac{\rho_2 c_4}{\cos(\theta_4)} \sin^2(2\theta_4) + \frac{\rho_1 c_1}{\cos(\theta_1)} \right)},$$

$$A_2 = \left(\frac{\rho_1}{\rho_2} \right) \times \frac{\left(2 \frac{\rho_1 c_4}{\cos(\theta_4)} \cos(2\theta_4) \right)}{\left(\frac{\rho_2 c_3}{\cos(\theta_3)} \cos^2(2\theta_4) + \frac{\rho_2 c_4}{\cos(\theta_4)} \sin^2(2\theta_4) + \frac{\rho_1 c_1}{\cos(\theta_1)} \right)},$$

Аналогичным образом решается задача расчета амплитуды волн в мозге человека, в результате которой получается следующее выражение:

$$A_3 = \frac{-2A_2 c_4^2 k_3^2 \rho_1 \cos(\theta_3) (k_3 \cos(2\theta_3) + 2k_2 \sin(\theta_4)) \sin(2\theta_4)}{F + G},$$

где $F = k_4 k_2 k_3 \rho_2 \cos(\theta_5) c_4^2 \cos(2\theta_4) - 2c_4^2 \sin(\theta_3) \sin(\theta_3 - 2\theta_4)$,

$$G = c_5^2 k_5 \rho_3 (k_4 \cos(\theta_3) \cos(2\theta_4) + k_3 \sin(2\theta_4) \sin(\theta_4)),$$

где k_5 — волновое число продольной волны в мозге, c_5 — скорость продольной волны в мозге, а ρ_3 — плотность мозга.

В данных работах [13, 24] были произведены эксперименты на модели из пластика и на мертвом мозге человека. Для модели из пластика полученная ошибка по фазе и амплитуде составила не более 30%. Был выявлен наилучший угол прохождения волн — 32 градуса. В

работе [23] на основе этой модели был представлен прибор для ультразвукового сканирования мозга. Результаты сканирования были сопоставлены с результатами МРТ-обследования, была выявлена очень хорошая корреляция между этими данными ($n=38$; $R^2=0,9962$).

Клинический опыт использования ультразвука и механизм его воздействия

Терапевтический ультразвук может быть условно разделен на ультразвук низких и высоких интенсивностей. Основная задача применения ультразвука низких интенсивностей (0,125-3,0 Вт/см² на частотах порядка нескольких мегагерц) — не повреждающий нагрев или какие-либо нетепловые эффекты, а так-

же стимуляция и ускорение нормальных физиологических реакций при лечении травм [1]. При более высоких интенсивностях ($> 5 \text{ Вт/см}^2$) основная цель — вызвать управляемое избирательное разрушение в тканях [1]. Первое направление включает в себя большинство применений ультразвука в физиотерапии, а второе — ультразвуковую хирургию. Ультразвуковая хирургия, кроме того, предъявляет высокие требования к точности локализации воздействия.

По-видимому, главным нетепловым эффектом, приводящим к лечебному действию ультразвука, являются акустические течения [1, 3, 8]. Они могут быть вызваны долгоживущими осциллирующими пузырьками или радиационными силами как внутри, так и вне клеток [1]. Акустические течения могут влиять на среду около мембран, изменяя градиенты концентраций, воздействуя тем самым на диффузию ионов и молекул через мембраны. Кроме того, под действием ультразвука может изменяться как проницаемость самой мембраны, так и эффективность работы ионных насосов. Это может привести к изменению возбудимости нейронов [1]. Показано, что использование ультрафонофореза вместе с лекарственными препаратами позволяет, наряду с использованием других физических воздействий (лазерного обучения) существенно ускорить медицинскую реабилитацию больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, и снизить дозы и укоротить период лекарственной терапии [2].

Можно предположить, что использование низких интенсивностей ультразвука наряду с высокой точностью фокусировки позволит добиться локальной стимуляции головного мозга. Модуляция ультразвука низкочастотным сигналом, возмож-

но, позволит локально изменять функциональные состояния частей мозга. В частности известно, что стимуляция кожных рецепторов ультразвуком вызывает разнообразные кинетические ощущения [3]. Стимуляция улитки уха человека ультразвуком с частотой 0,3–2 МГц, модулированным звуковой частотой, приводит к ощущению звука. Локальная стимуляция мозга кошки может привести к временной (до 30 мин.) потере зрения [3].

Другим возможным механизмом отклика сенсорных систем организма на воздействие ультразвука могут являться данные, представленные в работах [27, 28, 29]. Авторами показано, что под влиянием ультразвука у различных млекопитающих изменяется синтез белка престина, а также генов, ответственных за этот процесс. Престин в этой ситуации удлиняет волоски клеток улитки внутреннего уха и усиливает звуковой сигнал определенной частоты.

Транскраниальный ультрафонофорез

При лечении ряда психических и неврологических заболеваний, а также в фундаментальных исследованиях высшей нервной деятельности используются психотропные, противосудорожные, противопаркинсонические, противосудорожные, противопаркинсонические, наркотические, снотворные средства. В ряде случаев, например, при лечении паркинсонизма прибегают к локальному введению допамина и других средств непосредственно в определенные отделы головного мозга. Для более гуманного решения этой задачи предлагается локальное открытие гематоэнцефалического барьера путем локального транскраниального ультрафонофореза с одновременным внутриартериальным введением психотропных препаратов, не-

способных проходить через гематоэнцефалический барьер в обычных условиях. Предполагается, что фокусированный ультразвук способен повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Известно, что крупные гидрофильные молекулы неспособны проходить через гематоэнцефалический барьер в обычных условиях [4]. Однако действие ультразвука существенно изменяет свойства тканей, увеличивая их диффузионную проницаемость. Данное явление известно как фонофорез или ультрафонофорез нашло широкое применение в медицине для введения в кожу и жировые ткани различных препаратов. Основанием для разработки и внедрения ультрафонофореза в практику послужили данные о том, что ультразвук разрыхляет соединительнотканые структуры, повышает проницаемость кожи, сосудистых и клеточных мембран, увеличивает эффузию лекарств, усиливает перемещение жидкостей [6]. Экспериментально доказана возможность введения с помощью ультрафонофореза некоторых фармакологических препаратов в ткани [6, 8]. При ультрафонофорезе небольшое количество лекарственных веществ (1-3 % наносимых на кожу) поступает в эпидермис, собственно кожу, частично в подкожно-жировой слой. Вскоре после процедуры лекарство обнаруживается на глубине 2-5 см.

Количество вводимого препарата и глубина его проникновения определяют интенсивностью, длительностью действия, режимом и частотой ультразвука, способом озвучивания, концентрацией лекарств, исходным функциональным состоянием ткани. Содержание вводимых лекарств относительно увеличивается при невысоких концентрациях раствора (до 5%), средней интенсивности ультра-

звука (0,4-0,6 Вт/см²), увеличении длительности процедуры (обычно до 5-15 мин.), частоте 880 кГц по сравнению с 2640 кГц, непрерывном режиме по сравнению с импульсным, лабильном воздействии по сравнению со стабильным [6].

Безопасность транскраниальной ультразвуковой стимуляции

Ультразвуковые исследования нашли широкое применение в акушерстве и гинекологии (сегодня рекомендуется проводить три ультразвуковых исследования при нормальном развитии плода). Именно поэтому безопасности таких исследований посвящено множество работ [8]. Принято считать, что ультразвук низкой интенсивности не оказывает необратимого воздействия на формирующийся головной мозг плода. Тем более, принято считать безопасным ультразвуковое исследование головного мозга взрослого человека.

В ряде работ, однако, показано, что в группе детей подвергшихся облучению ультразвуком несколько хуже развит хватательный рефлекс, чаще обнаруживаются затруднение при чтении и произношении слов, среди мальчиков больший процент левшей. Также чаще встречается задержка развития речи. В целом можно сказать, что вопрос о безопасности применения ультразвука в психологическом эксперименте и психотерапии остается открытым.

Безопасность транскраниального ультрафонофореза

Хорошо известно, что низкочастотные ультразвуковые колебания ($1,2 \times 10^4$ - $1,0 \times 10^5$ Гц) распространяются в воздушной среде. Интенсивность, длительность

воздействия, размеры тех или иных участков организма определяют характер биологического эффекта ультразвука. Многократное или систематическое воздействие ультразвука нарушает деятельность нервной, вестибуло-кохлеарной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем. В последние годы развиваются методы разрушения опухолей головного мозга, не поддающиеся обычному лечению.

Вместе с тем появляются многочисленные сообщения о явлениях астении, сосудистой гипотонии, снижении электрической активности мозга и сердца у лиц, работающих с ультразвуковыми излучателями. Локальное действие ультразвука вызывает нарушения капиллярного кровообращения, снижение болевой чувствительности и другие неврологические нарушения. Также известно, что интенсивное или длительное воздействие ультразвука способно вызывать нарушение плотности костной ткани и другие изменения ее структуры. Широко дискутируется вопрос о безопасности ультразвука при обследованиях беременных женщин на ранних стадиях развития плода.

Однозначного мнения об опасности или безопасности ультразвукового обследования плода нет ни в нормативных документах Минздравсоцразвития РФ, ни в Американском Агентстве по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA). Тем не менее, накапливающиеся экспериментальные данные (мыши, крысы, обезьяны) позволяют задуматься над феноменами рассеивания нейронов в коре головного мозга у зародышей животных, возможно связанных с вибрационными воздействиями и нарушениями термодинамических процессов под влиянием ультразвука.

Хотя вопрос синергетического действия ультразвука и психотропных пре-

паратов на сегодняшний день изучен недостаточно, современная медицина не предусматривает никаких ограничений по приему психотропных препаратов перед ультразвуковым исследованием. Нам также неизвестны случаи развития патологий обусловленных приемом психотропных препаратов перед ультразвуковым исследованием. В случае применения технологии транскраниального ультрафонофореза безопасность воздействия психотропных препаратов дополнительно увеличивается вследствие меньших доз и меньших времен действия.

Меньшие дозы, как и меньшие времена действия, вызваны тем, что необходимые концентрация препарата в крови, поступающей в головной мозг, при внутриартериальном введении достигаются много меньшим количеством препарата, чем при введении через энтеральные пути. Более того, гидрофильные препараты быстро выводятся из организма через почки, не требуя предварительного метаболизма в печени.

Заключение

Транскраниальная стимуляция головного мозга человека может иметь несомненные преимущества перед иными способами воздействия на мозг, включая физические, химические факторы и фармакологические агенты. Представленные выше сложности в получении фокусированных пучков ультразвука могут быть преодолены при использовании фазированных решеток.

Перспективными направлениями ультразвуковой транскраниальной стимуляции мозга могут оказаться возможно-сти локального разрушения небольших участков ткани в глубинных структурах

мозга (опухоли, участки посттравматической гиперактивности нейрональных пулов, болезнь Паркинсона и др.), так и стимуляции отдельных ядер или участков головного мозга с целью коррекции неврологических нарушений органической или функциональной природы.

Несомненно перспективным является использование транскраниальной ультразвуковой стимуляции для коррекции нарушенных психических функций. Это возможно осуществлять как вместе с психотропными препаратами, так и без них. Механизмы ультразвукового изменения психических функций до конца не выяснены, однако, стремительное развитие геномики и протеомики позволяет надеяться на расшифровку интимных процессов формирования интрацентральных взаимоотношений в головном мозге. Одним из таких механизмов можно считать генную регуляцию синтеза белка престина у большого отряда млекопитающих. Схожесть генов престина у таких различных животных, как у дельфина, летучей мыши и других млекопитающих позволяет использовать концепцию конвергентной молекулярной эволюции для расшифровки психотропного действия ультразвука на мозг.

Обнаруженная в самое последнее время [5] способность животных и человека осуществлять и воспринимать ультразвуковые сигналы, имеющие определенные информативные параметры и несущие соответствующую информацию о состоянии организма и его взаимодействии с окружающей средой, подкрепляют убежденность в оправданности и целесообразности ультразвуковой транскраниальной стимуляции, а также открывает пути установления безопасных диапазонов и параметров в отношении головного мозга человека.

Список литературы

1. **Акопян Б.В., Ершов Ю.А.** Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. — М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э.Баумана. — 2005.
2. **Волошина Е.Б., Шмакова И.П., Дукова О.Р., Колотвина Л.И., Шонина Н.Б.** Эффективность комплексного применения ультрафонофореза троксевазина и инфракрасного лазерного излучения на этапе ранней реабилитации больных южного региона, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне // <http://genepra.odmu.edu.ua/art/02.php>.
3. **Гаврилов Л.Р., Цирюльников Е.М.** Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине. // Л.: Наука. — 1980.
4. **Гурленя А.М., Багель Г.Е., Смычек В.Б.** Физиотерапия в неврологии. — Минск: Медицинская литература. — 2008.
5. **Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С., Каркищенко В.Н., Канинадзе Г.Д., Чайванов Д.Б.** Ультразвуковая вокализация и ее информативные параметры у животных и человека. Биомедицина. — 2011. — № 1. — с.4-23.
6. **Улащик В.С., Данусевич И.К.** Фармакодинамические основы электрофонофореза. — Минск. — 1976.
7. **Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н.** Вокализация крыс в ультразвуковом диапазоне как модель оценки стрессового влияния обездвиживания, электрокожного раздражения, физической нагрузки и фармакодинамики лекарств // Биомедицина. — 2010. — № 5. — с.17-21.
8. **Хилл К., Бэмбер Дж., Г. тер Хаар.** Ультразвук в медицине. Физические основы применения. — М.: Физматлит. — 2008.

9. **Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н.** Микрополяризация мозга. — СПб.: Типография ВМедА им.С.М.Кирова. — 2006. — с. 224.

10. **Behrens S., Spengos K., Daffertshofer M., Schroeck H., Dempfle C.E., Hennerici M.** Transcranialultrasound-improved thrombolysis: diagnostic vs. therapeutic ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* — 2001. — 27:1683–1689. [PubMed: 11839413].

11. **Carson P.L., Oughton T.V., Hendee W.R., Ahuja A.S.** Imaging soft tissue through bone with ultrasound transmission tomography by reconstruction // *Med. Phys.* — 1977. — 4:302–309. [PubMed: 882064].

12. **Clement G.T., Sun J., Hynynen K.** The role of internal reflection in transskull phase distortion // *Ultrasonics.* — 2001. — 39:109–113. [PubMed: 11270628].

13. **Clement G.T., White P.J., Hynynen K.** Enhanced ultrasound transmission through the human skull using shear mode conversion // *J. Acoust. Soc. Am.* — 2004. — 115:1356–1364. [PubMed: 15058357].

14. **Dines K.A., Fry F.J., Patrick J.T., Gilmor R.L.** Computerized ultrasound tomography of the human head: experimental results // *Ultrason. Imaging.* — 1981. — 3:342–351. [PubMed: 7197827].

15. **Fry F.J.** Transkull transmission of an intense focused ultrasonic beam // *Ultrasound. Med. Biol.* — 1977. — 3:179–184.

16. **Fry F.J., Barger J.E.** Acoustical properties of the human skull // *J. Acoust. Soc. Am.* — 1978. — 63:1576–1590. [PubMed: 690336].

17. **Fry F.J., Eggleton R.C., and Heimbürger R.F.** Transkull visualization of brain using ultrasound; an experimental model study // *Experta Medica.* — 1974. — p. 97–103.

18. **Groenink L., Verdouw P.M., Ruud van Oorschot, Olivier B.** Models of Anxiety: Ultrasonic Vocalizations of Isolated Rat Pups // *Current Protocols in Pharmacology, UNIT 5.18.* http://www.currentprotocols.com/protocol/ph0518?quicktabs_cp=toс, December. — 2008.

19. **Hayner M., Hynynen K.** Numerical analysis of ultrasonic transmission and absorption of oblique plane waves through the human skull // *J. Acoust. Soc. Am.* — 2001. — 110: 3319–3330.

20. **Hynynen K., McDannold N., Vykhodtseva N., Jolesz F.A.** Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits // *Radiology.* — 2001. — 220:640–646. [PubMed: 11526261].

21. **Kremkau F.W., Barnes R.W., McGraw C.P.** Ultrasonic attenuation and propagation speed in normal human brain // *J. Acoust. Soc. Am.* — 1981. — 70:29–38.

22. **Smith S.W., Phillips D.J., von Ramm O.T., Thurstone F.L.** Some advances in acoustic imaging through the skull // *Nat Bur Standards Pub.* — 1979. — № 525. — p. 209–218.

23. **White J.P., Clement G.T., Whalen S., Tang S.C., Golby A.J.** An intraoperative brain-shift monitor using shear-mode transcranial ultrasound: preliminary results // *J. Ultrasound. Med.* — 2009. — February. — 28(2). — p. 191–203.

24. **White P.J., Clement G.T., Hynynen K.** Longitudinal and shear mode ultrasound propagation in human skull bone // *Ultrasound in Med. Biol.* — 2006. — 32:1085–1096. [PubMed: 16829322].

25. **Wöhr M., Rainer K.W.** Schwarting Ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation in rodents // <http://www.avisoft.com/rats.htm>, — 2010.

26. *Yang Liu, James A. Cotton, Bin Shen, Xiuqun Han, Stephen J. Rossiter, Shuyi Zhang.* Convergent sequence evolution between echolocating bats and dolphins // *Current Biology* 20(2) pp. R53-R54. — 2010.
27. *Yang Liu, Stephen J. Rossiter, Xiuqun Han, James A. Cotton, Shuyi Zhang.* Cetaceans on a Molecular Fast Track to Ultrasonic Hearing // *Current Biology* 20(20) pp. 1834-1839. — 2010.
28. *Yang Liu, Zhen Liu, Peng Shi, Jianzhi Zhang.* The hearing gene Prestin unites echolocating bats and whales // *Current Biology* 20(2) pp. R55-R56. — 2010.
29. *Ylitalo J., Koivukangas J., Oksman J.* Ultrasonic reflection mode computed tomography through a skull bone // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1990. — 37:1059-1066. [PubMed: 2276753].

About effectiveness and safety of transcranial ultrasound stimulation of the brain

N.N. Karkischenko, D.B. Chaivanov, A.A. Vartanov

Applications of a focused transcranial ultrasound has been discussed in the context of psychotherapy and experimental physiology. Ultrasound can be used to the stimulation of the current part of the brain. Possibility of focusing ultrasound using of phased grids has been analyzed.

Key words: ultrasound transcranial neurostimulation, ultrasound transcranial neuronmodulation, transcranial ultraphonophoresis, ultrasound phased grid.