

Нелинейные волны: некоторые биомедицинские приложения

О.В. Руденко

Обсуждается пункт 11 списка "наиболее важных и интересных проблем" В.Л. Гинзбурга, обозначенный им как "нелинейная физика". Для иллюстрации широты этого раздела физики и глубины проникновения соответствующих идей и подходов в современное естествознание и технику рассмотрен конкретный пример, относящийся к проблемам на стыке прикладной физики, медицины и приборостроения. Кратко представлены результаты исследований и разработок, привлекающих в последние годы большой интерес и финансирование.

PACS numbers: 43.25.+y, 43.25.-x, 43.35.Mg, 43.80.Cs, 43.80.Qf, 62.20.Mk, 62.65.+k

Содержание

1. Введение (374).
 2. О нелинейных волнах (375).
 3. О нелинейной диагностике (376).
 4. Нелинейные явления и терапия (379).
 5. Заключение (382).
- Список литературы (383).

1. Введение

В статье "Какие проблемы физики и астрофизики представляются особенно важными и интересными в начале XXI века?" [1] В.Л. Гинзбург привел обновленный список "особенно важных и интересных проблем" 2001 г. В этом списке под номером 11 появилась проблема "Нелинейная физика".

Вот что пишет Виталий Лазаревич в своем комментарии: "В отношении нелинейной физики... Материала очень много, в *Physical Review Letters* статьи появляются в каждом номере, там имеется даже специальный раздел, частично посвященный нелинейной динамике. Но, кроме того, нелинейная физика ... находит отражение и в других разделах журнала; в сумме нелинейной физике посвящено до 10–20 % всего материала. Вообще нужно, быть может, лишний раз подчеркнуть, что внимание к нелинейной физике все усиливается и усиливается. Естественно, это отражается и на появлении богатой учебной и монографической литературы. В значительной мере это связано с тем, что использование современной вычислительной техники позволяет анализировать задачи, об

исследовании которых раньше можно было только мечтать".

Интересно, что в первых списках В.Л. Гинзбурга (см., например, [2]) отдельного пункта "нелинейная физика" нет. Зато есть пункт "Нелинейные явления в вакууме в сверхсильных электромагнитных полях". Виталий Лазаревич пишет: "Выделение «особенно важных» проблем, конечно, субъективно, возможны и нужны различные взгляды на этот счет". Действительно, нелинейные проблемы в некоторых разделах физики, например в оптике и акустике, традиционно считаются особенно интересными; здесь уже давно существуют отдельные направления — нелинейная оптика [3] и нелинейная акустика [4]. С другой стороны, в гидродинамике уже более ста лет в основном решаются нелинейные задачи, но это ранее не подчеркивали; словосочетание "нелинейная гидродинамика" и сейчас встречается крайне редко. Еще один пример. Уравнение Гинзбурга–Ландау — нелинейное по функции Ψ , но слова "нелинейность" в оригинальной работе "К теории сверхпроводимости" [5] найти не удалось.

Из этого следует, что можно говорить как о том, что вся физика нелинейна и нелинейные задачи имеются во всех ее областях, так и о том, что целесообразно рассматривать нелинейную физику как самостоятельный раздел. Видимо, обе эти точки зрения сегодня в равной мере имеют право на жизнь.

Термин "нелинейный", очевидно, полезно подчеркивать в тех случаях, когда:

1) построена математическая модель физического явления, основанная на нелинейных уравнениях, и решение этих уравнений интересно само по себе. При этом подчеркивается математический смысл;

2) анализируются новые явления, основанные на нарушении принципа линейной суперпозиции решений или на взаимодействии физических объектов между собой. В этом случае подчеркивается физический смысл;

3) идеи, методы, образы, сформировавшиеся в одном из разделов "нелинейной физики", переносятся на другую область. И тогда важен методический смысл,

О.В. Руденко. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, 119992 Москва, Воробьевы горы, Российская Федерация
Тел./Факс (495) 939-29-36
E-mail: rudenko@acs366.phys.msu.ru

Статья поступила 19 января 2007 г.

возможность использования аналогий. Часто этот смысл вкладывают в слова "физика нелинейных колебаний и волн", "нелинейная динамика";

4) идет общение физиков и математиков, работающих в разных направлениях, выработка общего языка и терминологии. В этом заключается "информационный" смысл слова "нелинейность", обозначающего принадлежность к части научного сообщества, занимающейся этой актуальной и весьма "модной" проблематикой.

Число нелинейных проблем, решенных в различных разделах физики, как сказано в цитируемом выше комментарии В.Л. Гинзбурга, непрерывно возрастает. В будущем, когда объемы публикуемых "линейного" и "нелинейного" материалов станут примерно одинаковыми и нелинейность задачи перестанет быть достаточным критерием ее актуальности, частота употребления термина "нелинейный", вероятно, уменьшится.

2. О нелинейных волнах

Ясно, что рассказать о достижениях нелинейной физики в одном докладе или статье невозможно. Нужно выбрать конкретный пример. Если представить нелинейную физику как ствол недавно выросшего дерева (рис. 1), то раздел "нелинейные волны" должен быть изображен как одна из наиболее мощных его ветвей.

Однако "нелинейные волны" вообще — тоже чрезвычайно широкое направление. Достаточно полное представление о нем дает серия книг с материалами обзорных лекций, прочитанных с 1972-го по 2006-й гг. на тринадцати Нижегородских школах по нелинейным волнам [6]. Более тонкое "ответвление" от нелинейных волн — нелинейная акустика; один из ее подразделов — биомедицинские приложения — выбран нами здесь в качестве примера. Для такого выбора (см. рис. 1) есть объективные основания.

Почему медицина? Потому что проблемы здоровья интересны всем. Почему акустика? Потому что ткани и тело человека в целом "прозрачны" для акустических волн. Кроме того, характеристиками поля легко управлять, фокусируя волну на определенный внутренний орган, модулируя непрерывный сигнал или изменяя параметры акустического импульса. Наконец, акустические приборы весьма дешевы и безопасны.

В 2003 г. состоялась сессия "Наука — здоровью человека" совместного Общего собрания РАН и РАМН, на которой были хорошо представлены многие перспективные приложения физики к медицине, однако об акустическом направлении было сказано очень немного.

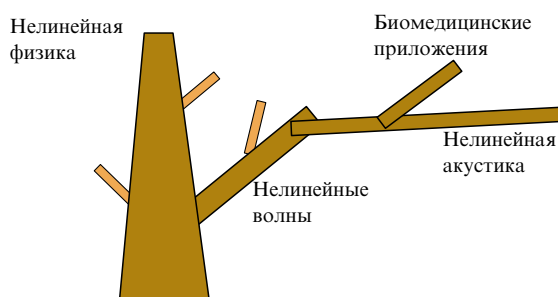


Рис. 1. Место обсуждаемых проблем среди смежных разделов нелинейной физики.

Слабое представление этого направления на сессии вполне соответствует ситуации, сложившейся в России, но противоречит мировым тенденциям.

Еще шесть-восемь лет тому назад акустическая техника по объему продаж на мировом рынке занимала среди диагностических приборов второе место (25%), уступая лишь рентгеновским установкам (32%) и опережая магнито-резонансные томографы (16%). Очевидно, что благодаря своей безопасности для пациентов и персонала акустическое и магнито-резонансное оборудование станет все более и более успешно конкурировать с рентгеновской техникой. Кроме того, низкая цена акустических приборов должна привести к тому, что они выйдут по числу продаж на первое место.

Объем финансирования исследований по созданию акустических медицинских приборов и технологий можно оценить лишь по порядку величины. Так, бюджет Института здоровья США (National Institute of Health) в 2006 г. составил 28,6 млрд долларов. По оценкам экспертов примерно половина этой суммы идет на создание новых лекарственных препаратов, а другая половина — на разработки новых приборов и технологий. Из этой половины 10–20% приходится на работы, связанные с акустикой. Таким образом, минимальная оценка в 1–2 млрд долларов кажется правдоподобной. Кроме того, поступает довольно значительное бюджетное финансирование от Министерства обороны США. В несколько раз большие суммы приходят от частных инвесторов и частных благотворительных фондов. И это данные только по США.

По прикладной направленности исследования в физике нелинейных волн можно условно разделить на два направления: "информационное" (использование нелинейных волн для обработки и передачи сигналов, диагностики сред) и "силовое" (транспортировка высоких плотностей энергии, воздействие на материалы, инициирование различных процессов и реакций).

Нелинейность привносит в оба эти направления принципиально новые возможности. Например, когда для получения информации о среде используются слабые волны, обычно варьируются следующие их характеристики: направление распространения, частота, поляризация. Если же включается в работу нелинейность, то появляется новое измерение в пространстве варьируемых параметров. Это, условно говоря, амплитуда, интенсивность или другая величина, характеризующая "силу" волны. Уже создано множество диагностических методов, использующих нелинейность [7]. Ряд из них основан на простом обобщении линейных подходов. Например, резонансный отклик можно получить не только на основной частоте, но и на частоте гармоник и комбинационных частотах. Однако появляются и принципиально новые возможности, отсутствовавшие при линейном режиме.

Оба указанных направления сейчас интенсивно развиваются в работах по биомедицинской акустике. Очевидно, что в рамках "силового" направления практически все устройства (используемые для терапии и хирургии) работают в нелинейном режиме. Менее очевидным является тот факт, что нелинейные волны широко применяются и в диагностике.

Важным достоинством акустических приборов является их универсальность. Во многих случаях с помощью единственного прибора можно проводить как

диагностику, так и лечение. Например, один и тот же ультразвуковой прибор позволяет, в принципе, обнаружить опухоль, охарактеризовать ее (т.е. дифференцировать количественно), определить степень злокачественности и затем разрушить. При этом процесс разрушения также визуализируется ультразвуком (Image Guided Therapy).

Другой прибор позволяет как обнаружить внутреннее кровотечение (например наступившее при ранении в автомобильной аварии), так и локализовать повреждение сосуда и "заварить" его, нагревая дистанционно сфокусированным мощным ультразвуком (Acoustic Hemostasis).

Использованию нелинейных явлений в биомедицинских приложениях посвящены многочисленные обзоры в отечественных (см., например, [8–11]) и зарубежных (см., например, [12–17]) изданиях. Опубликовано несколько тысяч статей на эту тему. Только на последнем Съезде акустических обществ США и Японии (Гонолулу, декабрь 2006 г.) сделано около 100 сообщений на 12 различных сессиях [18]. По этой причине сегодня уже трудно представить общий, достаточно полный обзор работ по нелинейной биомедицинской акустике. Имеет смысл указать лишь основные направления ее интенсивного развития.

3. О нелинейной диагностике

Акустические методы широко распространены в медицинской диагностике. Известный пример — ультразвуковая визуализация внутренних структур организма (сонография), часто называемая УЗИ. Сонография позволяет, в частности, не только определять пол еще не родившегося ребенка, но и получать четкое изображение его лица. Современные приборы способны работать в доплеровском режиме, например для визуализации движения сердечных клапанов, и в режиме на высших гармониках для повышения качества изображения, а также обладают рядом других функций. Подробную информацию с иллюстрациями можно найти, например, на сайте Радиологического общества Северной Америки www.radiologyinfo.org.

Некоторые методы медицинской диагностики, использующие нелинейные свойства сред и акустические волны большой интенсивности, обсуждались в обзоре [7]. Это, прежде всего, получение изображений с помощью контрастных агентов на основе стабильных газовых пузырьков в физиологическом растворе, которые инъецируются в кровеносный сосуд и визуализируют движение крови как по линейному, так и по нелинейному рассеянию ультразвука [19, 20]. При малой объемной концентрации, $\sim 10^{-4}$, воздушных пузырьков в воде нелинейный параметр взвеси достигает $\sim 5 \times 10^3$ [7], в то время как для чистой воды и воздуха он равен соответственно 3,5 и 1,2. Большая локальная нелинейность, а также малый уровень помех от линейных рассеивателей на высших гармониках зондирующего сигнала позволяют следить за перемещением небольшой группы пузырьков и даже одиночного пузырька. Тем самым удается визуализировать структуру потока крови в отдельных сосудах и обширные участки сосудистого русла. Контрастные агенты используются также для изучения динамики сокращений сердечной мышцы, структуры внутренних кровотоков и многих других

целей. Пузырьки, имеющие обычно радиус 1–10 мкм, покрыты липидной, протеиновой или иной оболочкой толщиной 4–10 нм, предотвращающей преждевременное растворение газа. Резонансные частоты лежат в диапазоне от нескольких единиц до нескольких десятков мегагерц. Оболочка существенно влияет на динамику колебаний пузырька, увеличивая резонансную частоту на 40–50 % и внося сильное вязкостное затухание.

Однако стабильные микропузырьки слишком велики, проникают только в сосуды и поэтому используются в основном для визуализации течений крови. Недавно предложены механизмы создания микропузырьков внутри опухолей, микротромбов (кловтов) и даже на масштабах отдельной клетки. Соответствующие методы можно отнести к акустическим нанотехнологиям. В тело больного вводится эмульсия наночастиц, способных накапливаться в том внутреннем органе, который необходимо исследовать или лечить. Эти частицы служат зародышами кавитационных пузырьков, возникающих при облучении частиц мощным акустическим импульсом. Используются также нанокпли жидкостей, температура кипения которых чуть ниже температуры тела. После инъекции эти капли находятся в перегретом (субкритическом) состоянии. Ультразвук вызывает взрывное кипение перегретой жидкости с образованием пузырька.

Для диагностики широко используются изображения внутренних органов, полученные по рассеянному сигналу на второй гармонике падающей волны (Second Harmonic Imaging). Пример такой картины приведен на рис. 2. Видно, что изображение на второй гармонике более четкое, чем на основной частоте. Дело не только в том, что для более коротких длин волн разрешение выше. Ясно, что для интенсивных волн зависимость отклика от амплитуды падающей волны имеет нелинейный характер. Так, при фокусировке излучения на внутренний орган оно усиливается в $K \gg 1$ раз. Отклик на второй гармонике, грубо говоря, усиливается в K^2 раз. Поэтому в рассеянном поле доминирует вклад фокальной области. При использовании контрастных агентов будет доминировать вклад того участка ткани, в котором сосредоточены пузырьки. Описанный способ получения изображений используется, например, для диагностики заболеваний печени (гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы), обнаружения тромбов в сердце, слизи в желчном пузыре в начальной стадии желчекаменной болезни, т.е. в тех случаях, когда исследуемый объект имеет слабый акустический контраст на фоне окружающих тканей. Кроме того, метод применяется в офтальмологии (например при диагностике заболеваний сетчатки), поскольку здесь необходимо использовать высокие частоты (порядка 50 МГц), получаемые путем генерации высших гармоник. Похожими достоинствами обладают также методы визуализации на частотах третьей и четвертой гармоник (Super-harmonic Imaging).

Ряд методов основан на специальной обработке нелинейно искаженных сигналов. Один из наиболее известных — метод инвертированных импульсов (Pulse Inversion Imaging). В качестве зондирующих сигналов используются два квазимонохроматических импульса, содержащих несколько осцилляций. Второй импульс является инвертированной копией первого: знаки квазипериодов с положительной и отрицательной полярностью заменены противоположными. Регистрируемые

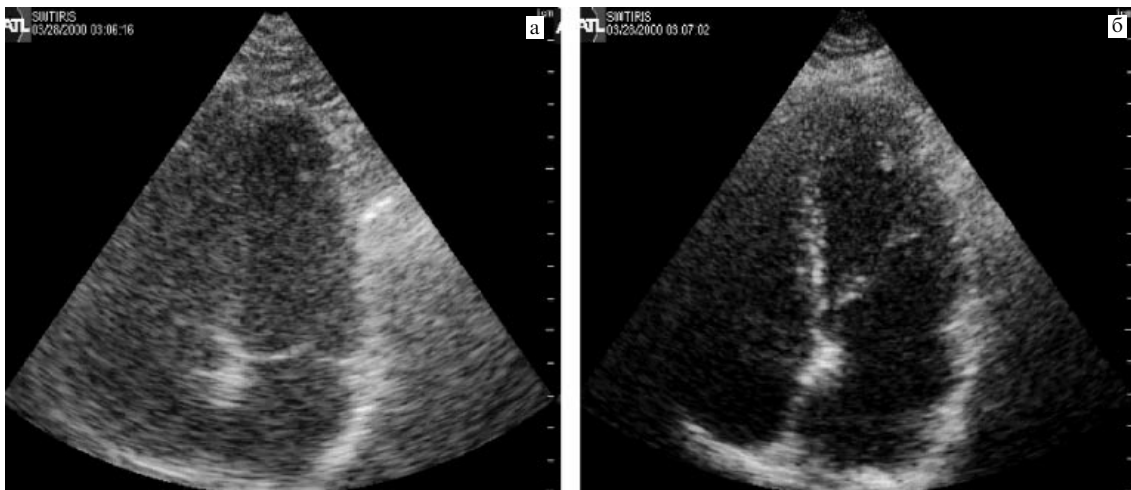


Рис. 2. Акустическое изображение структуры сердца, полученное на основной частоте зондирующего сигнала (а) и нелинейная визуализация на второй гармонике (б). (Изображение предоставлено В.А. Хохловой с разрешения Dr. M.A. Averkiou, Philips Ultrasound, USA.)

отклики обоих импульсов складываются. Очевидно, что в случае линейного отражения суммарный сигнал равен нулю. Для нелинейного отражателя при суммировании сигнал на высших четных гармониках удваивается. Используются также последовательности инвертированных импульсов в сочетании с доплеровскими фильтрами для исключения помех, вызванных движением ткани.

Метод "модуляции мощности" состоит в использовании серии импульсов разной амплитуды, например различающейся в два раза. Записанные эхо-сигналы выравниваются по амплитудам и вычитаются. При этом сигнал на основной частоте подавляется, а отклик становится чисто нелинейным. Известно также несколько других, схожих по сути способов обработки нелинейных сигналов.

Отдельно следует отметить метод нелинейной акустической томографии [21] и методы диагностики, основанные на дистанционном возбуждении волн пульсирующим радиационным давлением [22].

Важной информативной характеристикой мягких тканей является их сдвиговая упругость. Как известно, ткани содержат до 80 % воды. Белки и другие органические и низкомолекулярные компоненты — это в основном одни и те же вещества; их концентрация слабо дифференцирована. Поэтому модуль всестороннего сжатия и скорость звука, определяемые силами межмолекулярного взаимодействия, с точностью $\sim 10\%$ одинаковы для всех тканей. Столь же малы и пределы изменения импеданса, а также параметра акустической нелинейности. Напротив, пределы изменения структурных особенностей (геометрических параметров клеток, неоднородности и анизотропии) гораздо шире. Поэтому модули сдвига и Юнга изменяются в пределах трех-четырех порядков; даже для одной ткани изменения достигают нескольких тысяч процентов, например при росте опухоли или обычном сокращении мышц [23]. Измерения этих параметров [24] можно использовать для диагностики опухолей и мышечных патологий. Примером является саркопения — уничтожение мышечных клеток при старении. Саркопения, как и остеопороз, является фактором риска возникновения переломов у пожилых людей. Акустические методы имеют ясные перспективы в диагностике патологий, связанных с мышечной атро-

фией и дистрофией при невралгических заболеваниях, миопатиях, иммобилизации, длительном постельном режиме, а также в геронтологии, спортивной и космической медицине [25].

Способ измерения сдвиговой упругости радиационным давлением сфокусированного ультразвука известен как SWEI (Shear Wave Elasticity Imaging) [22]. На рисунке 3а показано, что в фокальной области возникает

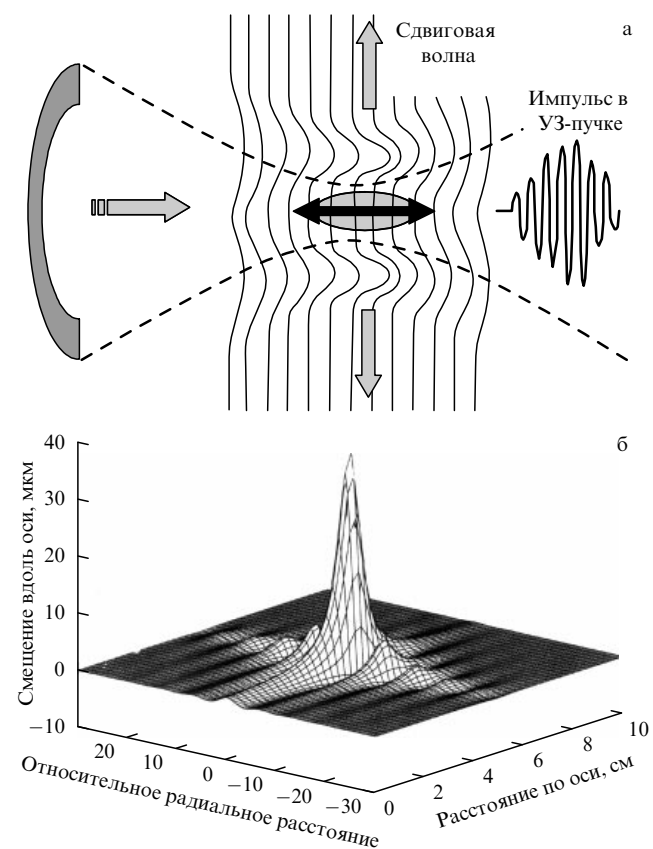


Рис. 3. (а) Бесконтактное возбуждение сдвиговых волн радиационным давлением сфокусированного ультразвукового импульса. (б) Пространственное распределение амплитуды сдвиговых колебаний (смещение вдоль оси).

область сдвиговых напряжений, совершающая колебания с частотой модуляции вдоль оси пучка. Эти колебания возбуждают сдвиговую волну, бегущую от оси. Картина осевого смещения в фиксированный момент времени изображена на рис. 3б. Структура чередующихся максимумов и минимумов характерна для ближней зоны, в которой бегущая волна еще не сформировалась. Однако она может и не сформироваться вовсе из-за обычно сильного затухания сдвиговых волн в тканях. Измеряя параметры поля смещений, можно оценить модули сдвига и визуализировать неоднородности в биоткани. При интенсивности ультразвука на излучателе порядка 10 Вт см^{-2} , ультразвуковых частотах порядка нескольких мегагерц и килогерцевых частотах модуляции сдвиговые смещения в тканях имеют порядок нескольких долей микрометра.

Пульсирующее радиационное давление используется также для возбуждения различных типов волн в костях (дистанционно, через кожу и слой мягких тканей). Схема эксперимента показана на рис. 4а. Простейшая задача — измерение скорости звука в кости по запаздыванию импульса — дает информацию о содержании кальция в костной ткани. Обработка широкополосного сигнала с

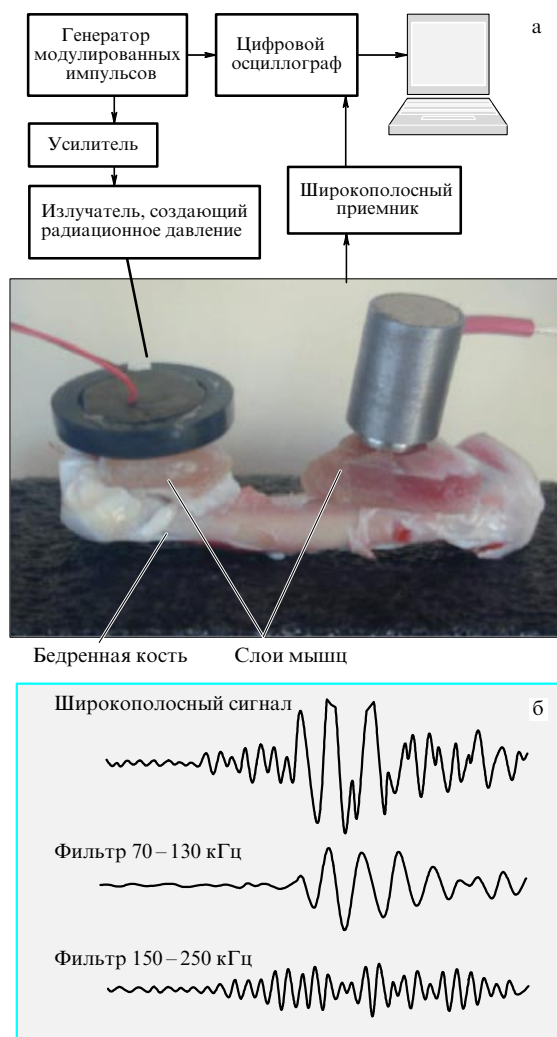


Рис. 4. Схема возбуждения волн в кости радиационным давлением (а) и форма принятого сигнала (б). (Рисунок предоставлен А.П. Сарвазяном.)

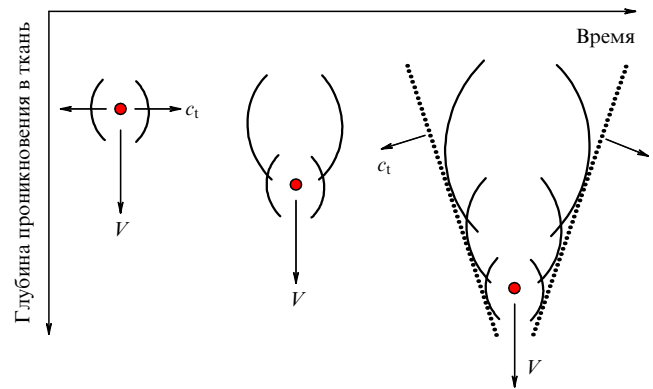


Рис. 5. Возбуждение фронта сдвиговой волны (пунктирные прямые) в ткани движущимся фокусом интенсивной ультразвуковой волны; "конус Маха" возникает, если скорость V перемещения фокуса больше скорости сдвиговых волн c_t .

применением фильтров (рис. 4б) открывает возможность получения более детальной информации для диагностики заболеваний костей и суставов (остеопороз, артроз и др.). Этим методом получают изображения внутренней структуры костей [26].

Эффективный метод визуализации неоднородностей сдвиговой упругости в биотканях (Supersonic Imaging) развит М. Финком. Серия ультразвуковых импульсов фокусируется внутри ткани, причем глубина фокусировки для каждого последующего импульса возрастает. Таким образом, формируется "сверхзвуковой" движущийся источник, возбуждающий медленную сдвиговую волну (рис. 5). В первых экспериментах (см. [27]) "сверхзвуковая" скорость источника составляла $V \sim 6 \text{ м с}^{-1}$, в то время как собственная скорость сдвиговых волн — $c_t \sim 2 \text{ м с}^{-1}$. Искривленные на неоднородностях среды участки движущегося фронта четко повторяют контуры неоднородностей.

Следует указать также на использование волн с обращенным фронтом в нелинейной диагностике [28]. Волны с обращенным фронтом применяются как для формирования зондирующего пучка, который точно фокусируется на объект в неоднородной среде благодаря введению предскажений в структуру волнового фронта, так и для улучшения качества изображений, полученных с помощью высших гармоник.

Эти задачи успешно решаются также с использованием техники "обращения времени" [29]. Одна из схем такова. "Точечный" источник излучает короткий импульс, который направляется в реверберационную камеру (например отрезок трубы с хорошо отражающими стенками). После многократных переотражений растянутый во времени сигнал регистрируется широкополосными приемниками внутри камеры. Сигнал записывается, усиливается и излучается в обратном направлении. После переотражений в обратной последовательности сигнал сжимается (фокусируется во времени), обеспечивая транспортировку высоких плотностей энергии к первичному точечному источнику без существенных нелинейных искажений [30]. С первого взгляда метод напоминает компрессию импульсов в оптике, однако в нем не используется дисперсия скорости звука для сжатия импульсов. Информация о структуре ближнего поля позволяет превысить дифракционный предел и

сфокусировать обращенный импульс в область, гораздо меньшую длины волны [31]. Типичная проблема, при решении которой предлагается эту технику использовать, — фокусировка ультразвука в заданную область мозга через кости черепа [32].

4. Нелинейные явления и терапия

Механизмам терапевтического воздействия ультразвука на биологическую ткань посвящен недавний обзор [11]. Поэтому некоторые вопросы, подробно в нем рассмотренные, здесь будут лишь упомянуты. Ниже дан краткий перечень основных приложений нелинейного ультразвука к терапии и хирургии.

1. Интенсивные импульсы с ударным фронтом используются для:

- экстракорпоральной литотрипсии (разрушение почечных камней и других биоконкрементов с помощью источника, находящегося вне тела пациента);
- ударноволновой терапии — лечения костных заболеваний и воспалений суставов.

2. Мощный сфокусированный ультразвук используется для:

- неинвазивной (без проникновения внутрь черепа) хирургии опухолей мозга;
- неинвазивной ультразвуковой хирургии злокачественных опухолей внутренних органов (простата, молочная железа, печень, почки, суставы);
- остановки внутренних кровотечений (акустический гемостаз);
- кардио- и ангиохирургии (аритмия, пороки сердца, тромбы);
- ультразвуковой коррекции фигуры (неинвазивная липосакция);
- точной доставки лекарств, в том числе с использованием контрастных агентов.

Для усиления воздействия на ткани во многих приборах ультразвуковой терапии применяются фокусирующие устройства. В процессе концентрации энергии роль нелинейных эффектов существенно возрастает. Кроме того, необходимо учитывать сложные частотно-зависимые диссипативные свойства биотканей, а в фокальной области принципиальным является учет дифракции. Влияние этих факторов на коэффициент усиления поля в фокусе подробно обсуждается в обзоре [33, разделы 5, 6]. Напомним, что при распространении интенсивных акустических волн в их профиле образуются ударные фронты, после чего затухание волны резко усиливается. В современных фокусирующих устройствах, используемых в медицине, интенсивность поля в фокусе достигает нескольких киловатт на 1 см^2 ; при этом нелинейное поглощение волны на порядок больше линейного. Во многих ситуациях происходит насыщение, т.е. на удалении от источника интенсивность волны не может превысить некоторого предела, несмотря на увеличение ее исходного значения [34].

На рисунке 6а показано [9], как изменяются вдоль оси полная мощность W в пучке, сфокусированном на поглощающую биоткань, и радиационная сила F . Приращение температуры, появившееся вследствие поглощения ультразвука, ведет себя примерно так же, как F . Влияние нелинейности (сплошные кривые) характеризуется отношением фокального расстояния d к длине образования разрыва x_{sh} , которое равно 0,5. Видно, что

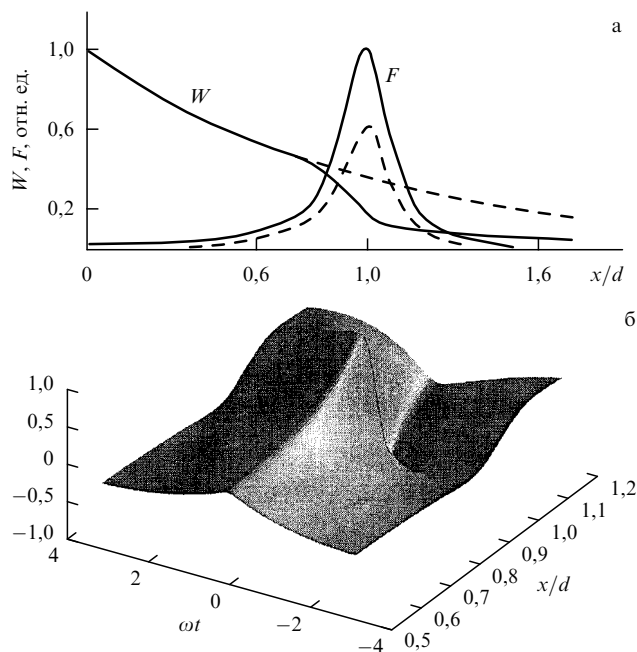


Рис. 6. (а) Изменение с расстоянием мощности W в сфокусированном пучке и радиационной силы F ; штриховые кривые соответствуют линейной диссипативной среде, сплошные кривые построены с учетом нелинейности (отношение фокального расстояния d к длине образования разрыва x_{sh} равно 0,5). (б) Пример решения нелинейной обратной задачи синтеза профиля широкополосной периодической волны, которая в результате совместного действия нелинейности, дифракции и диссипации вблизи фокуса превращается в разрывную пилообразную волну.

мощность вначале плавно убывает с увеличением расстояния из-за линейных диссипативных потерь; вблизи фокуса появляется провал, вызванный нелинейным затуханием. Интенсивность в фокусе достигает максимума; его величина уменьшается из-за нелинейных потерь на ударном фронте. Напротив, величины пиков радиационной силы и температуры с усилением нелинейности возрастают, а их ширины, характеризующие локальность воздействия, уменьшаются.

Если ударные фронты формируются в области между излучателем и фокусом, то нелинейные потери приводят к уменьшению линейного (для слабых волн) значения коэффициента усиления K . Однако при наличии дифракции нелинейность может не только уменьшить, но и увеличить K из-за более "острой" фокусировки высших гармоник, генерируемых волной основной частоты [35]. Так происходит, когда нелинейное затухание на пути к фокусу не приводит к заметным потерям энергии, т.е. пилообразная волна, если и образуется, то непосредственно перед фокусом. Из сказанного следует, что для получения больших K параметры нелинейной фокусирующей системы необходимо оптимизировать.

Во многих приложениях требуется высокая локальность ультразвукового воздействия. Для этого необходимо создать как можно большие радиационные силы и приращения температуры или крутые ударные фронты в малом объеме среды. Однако дифракционные фазовые сдвиги между гармониками могут увеличивать ширину ударного фронта, тем самым понижая максимум радиационной силы (температуры) и повышая размеры области ее локализации. Такой нежелательный эффект можно

компенсировать, синтезируя на излучателе профиль сложной формы с определенными соотношениями амплитуд и фаз между составляющими его частотного спектра. Эти соотношения выбираются такими, чтобы совместное влияние нелинейности, дифракции и диссипации приводило к образованию ударного фронта непосредственно у фокуса. Тогда можно осуществить транспорт энергии с высокой плотностью (без существенных потерь на пути от излучателя к фокусу) и обеспечить локальное выделение энергии в фокальной области, "включив" здесь нелинейное поглощение.

Для того чтобы синтезировать специальную форму профиля, нужно решить нелинейную обратную задачу [9]. Соответствующий пример приведен на рис. 6б. Видно, что негармонический гладкий профиль (изображен один период) трансформируется при распространении и при подходе к фокусу становится разрывным.

Современные фокусирующие системы обеспечивают быстрое (за несколько секунд) нагревание ткани в фокальной области на несколько десятков градусов, так что естественное охлаждение усиленным кровотоком (перфузия) не успевает произойти. При высоких температурах происходит денатурация белковых молекул, закупорка кровеносных сосудов, разрушение тканей, в том числе опухолевых новообразований. Изменение структуры облученных тканей и увеличение "жесткости" ведут к усилению их рассеивающих свойств и увеличению сдвиговой упругости; эти явления используются для мониторинга температурного поля в процессе облучения. Температуру, в принципе, можно дистанционно измерять также в неповрежденных тканях с помощью метода акустотермотографии [36] (по тепловому акустическому излучению на мегагерцевых частотах с зондированием нагретой области [37]).

На рисунке 7 пояснена идея способа остановки внутренних кровотечений с помощью термического действия интенсивного ультразвука [38]. Такие кровотечения возникают в результате ранений во время катастроф, террористических актов и военных действий и являются причиной смерти раненых примерно в 40 % случаев. Поскольку экстренная госпитализация часто невозможна, особое значение приобретает помощь на месте. Ультразвуковым сканированием можно визуализировать повреждение внутренних органов, а затем в режиме мощного ультразвука обеспечить локальное нагревание и "заварить" поврежденные сосуды.

Аналогичное сочетание диагностического и терапевтического ультразвука в одном приборе используется для гипертермии (уничтожения клеток опухоли посредством их перегрева) или абляции (удаления опухоли выжиганием). Источник ультразвука в таких устройствах подводится к органу на минимальное расстояние, для того чтобы меньше травмировать здоровые ткани. При облучении простаты источник обычно подводится трансректально (рис. 8).

Литотриптеры, которые были созданы в начале 1980-х годов, сейчас широко используются в клинике (рис. 9). По-видимому, литотриптер — это первый из медицинских приборов, выпускаемых промышленностью, который работает в нелинейном режиме. История развития экстракорпоральной литотрипсии дана в обзорах [8, 11]. Для разрушения конкремента используются последовательности импульсов (порядка 10^3) с микросекундной длительностью и ударным передним

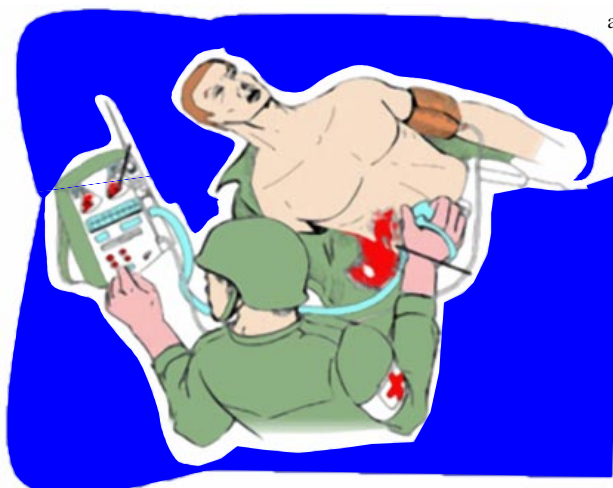


Рис. 7. Ультразвуковой гемостазис при повреждении внутренних органов (печатается с разрешения Prof. L. Crum, Applied Physics Laboratory, University of Washington, lac@apl.washington.edu).

фронтом. Пиковое положительное давление на фронте $10^7 - 10^8$ Па, а в следующей за фронтом области разрезания величина отрицательного давления на порядок меньше. Исследованию механизмов разрушения и отработке эффективных и безопасных методик лечения посвящены современные работы [11].

Можно выделить следующие механизмы разрушения: тыльный откол вследствие больших отрицательных напряжений на задней поверхности камня, появляющихся при отражении импульса; формирование разрушающих сдвиговых напряжений при взаимодействии импульса с границами и неоднородностями; усталостные повреждения в результате многократных процессов нагружения и разгрузки; кавитационная эрозия.

Последний механизм пояснен на рис. 10. Отрицательные давления в акустическом импульсе приводят к рождению и росту газовых пузырьков из имеющихся в жидкости и на поверхности камня зародышей. Под действием положительного давления происходит схлопывание этих пузырьков. Коллапс одиночного пузырька вблизи твердой границы приводит к потере сферической симметрии. Образуется кумулятивная струйка, которая с высокой скоростью ударяется о поверхность, вызывая локальное повреждение. К такой же эрозии приводит схлопывание облака пузырьков (кавитационного кластера [11]). Часто механизмы действуют совместно. Например, в результате отколов крупные камни сначала

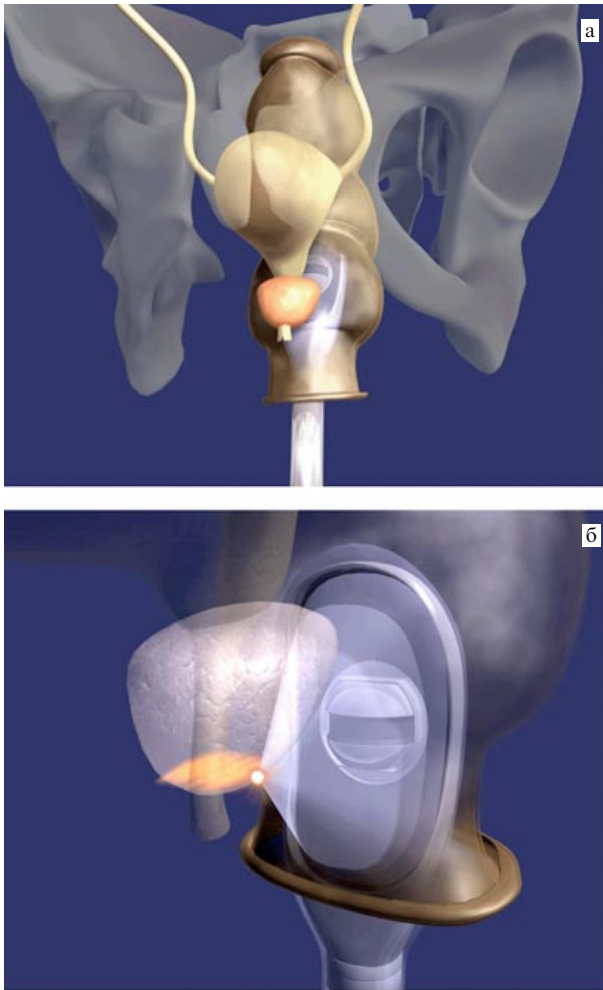


Рис. 8. Термическое воздействие ультразвука на предстательную железу (рисунок любезно предоставлен Dr. J.-Y. Chapelon, INSERM, Франция, с разрешения компании EDAP, Франция).

разбиваются на куски, последующая фрагментация которых происходит вследствие кавитационной эрозии.

Инъекции взвеси газовых пузырьков или эмульсии наночастиц используются не только для получения акустических изображений (см. раздел 3), но и для доставки лекарств к нужному органу человеческого тела. Известно, что биологические барьеры (стенки кровеносных сосудов, внутритканевое пространство, клеточные мембраны) препятствуют эффективному действию лекарств. Так, лекарственный препарат при внутривенном введении разносится кровотоком по всему организму; лишь малая часть препарата, диффундируя сквозь стенки сосудов, попадает в большой орган и проникает через мембраны. В частности, при использовании сильнодействующих химиотерапевтических препаратов отравление организма может стать неприемлемо высоким или маскировать лечебный эффект.

Метод "Targeted Drug Delivery" основан на инъекциях стабильных газовых пузырьков или жидких наночастиц, с которыми связаны микропорции лекарственных препаратов. Эти вещества способны накапливаться в больных органах; например, они задерживаются пористой структурой быстро растущей опухолевой ткани. Их накопление можно визуализировать акустически. Кроме того, ультразвук может ускорить доставку лекарств к

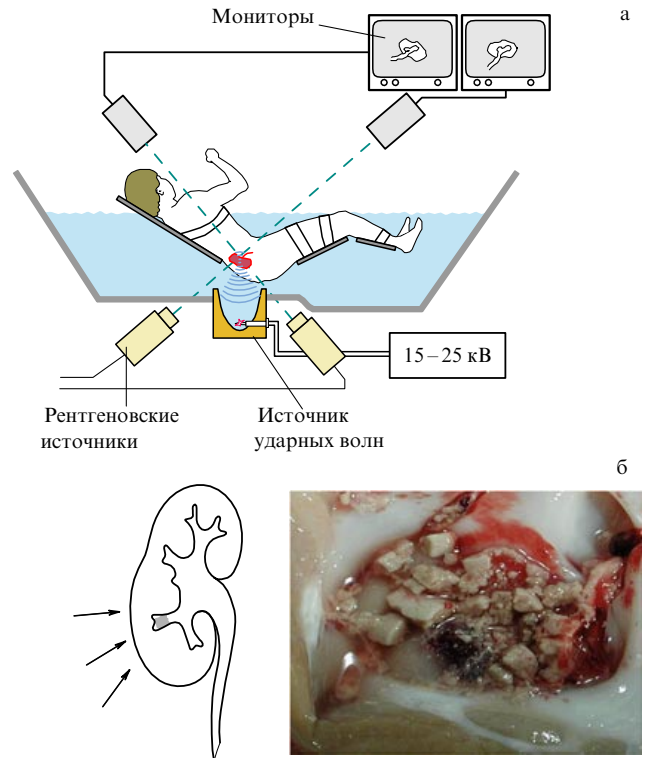


Рис. 9. (а) Установка для экстракорпоральной литотрипсии (рисунок предоставлен О.А. Сапожниковым). (б) Схема расположения почечного камня и снимок камня после его разрушения (печатается с разрешения Prof. James A. McAteer, Indiana University).

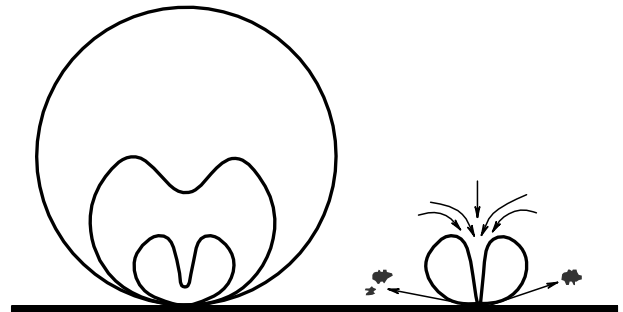


Рис. 10. Неустойчивость сферического коллапса одиночного кавитационного пузырька вблизи твердой границы: при несимметричном схлопывании пузырька образуется высокоскоростная кумулятивная струйка жидкости, вызывающая эрозию.

нужному органу с помощью создаваемого им радиационного давления. После накопления препаратов, например в опухоли или сгустке крови, включается интенсивный ультразвук, приводящий к образованию более крупных кавитационных пузырьков (микробузырьки и наночастицы служат при этом зародышами кавитации). Затем крупные пузырьки схлопываются с образованием струй, как это показано на рис. 10. Высокоскоростные микроструи действуют подобно игле шприца: они способны пробить отверстия в клеточных мембранах и доставить в клетку лекарства и даже гены. Кроме того, доставку лекарств ускоряет ультразвуковой "взрыв" перегретых наночастиц или даже просто разрушение оболочки инкапсулированных препаратов с помощью ультразвука вблизи мишени.

Работы, о которых говорилось выше, проводились в основном за рубежом. Однако отечественными учеными также получен ряд замечательных результатов. Особенно следует отметить деятельность Лаборатории анизотропных структур АН СССР (ЛАС) под руководством выдающегося инженера и архитектора А.К. Бурова. Лаборатория анизотропных структур, созданная по решению высшего руководства страны, просуществовала только с 1950-го по 1957-й гг. К работе привлекались выдающиеся ученые. Были созданы рекордные по мощности излучатели из природного кварца диаметром до 12 см, формировавшие мегагерцевые ультразвуковые поля интенсивностью до 500 Вт см^{-2} в несфокусированном пучке. Наблюдались нелинейные волновые явления — генерация гармоник, формирование ударных волн, самовоздействие пучков. Эту лабораторию, несмотря на ее прикладное назначение, можно считать одним из первых центров, положивших начало развитию отечественной физики нелинейных волн.

Одна из работ ЛАС заключалась в следующем. Животным прививалась опухоль Брауна–Пирса, отличающаяся высокой степенью злокачественности. Кратковременное облучение (термический фактор был исключен) проводилось на 8–11-й день после прививки, когда опухоль достигала объема до 40 см^3 . В течение нескольких месяцев в 40–80 % случаев опухоль рассасывалась. Однако наиболее интересным явлением было исчезновение метастазов, не подвергавшихся воздействию ультразвука. Обнадешивающие результаты на животных стимулировали проведение клинических испытаний под руководством Н.Н. Блохина в Институте экспериментальной патологии и терапии рака (впоследствии преобразованном в Онкологический центр). Лечение подверглись примерно 10 добровольцев в основном из числа пораженных меланомой людей на последних стадиях заболевания (рис. 11), и в нескольких случаях удалось добиться их полного выздоровления [39].

Современные результаты в области молекулярной биологии и нелинейной акустики могут дать правдоподобное объяснение наблюдавшимся фактам [40]. Замечено, что эффект рассасывания метастазов имел место при облучении с расстояний порядка длины образования разрыва, т.е. на первичную опухоль падала волна с крутым ударным фронтом шириной в несколько долей микрометра и длительностью порядка 10^{-10} с. Соответствующие градиенты давления на фронте способны разрушить клетку и субклеточные структуры. Кроме того, гигантские, порядка $10^9 g$, ускорения на фронте могут разрушить эти структуры за счет воздействия инерционных сил, обусловленных пространственной неоднородностью плотности и сдвиговой упругости. При разрушении высвобождаются содержащиеся в раковых клетках ферменты (прежде всего теломераза), которые "сигнализируют" организму о наличии злокачественных клеток и стимулируют иммунный отклик. В пользу этой гипотезы свидетельствуют проводившиеся в ЛАС успешные опыты по созданию автовакцины: гомогенизированная и озвученная опухолевая масса центрифугировалась, после чего жидкая фракция вводилась больному животному. Недавно аналогичные эффекты наблюдались в США и Китае (см. [11]). К сожалению, у нас после смерти А.К. Бурова и закрытия ЛАС эти исследования прекратились.

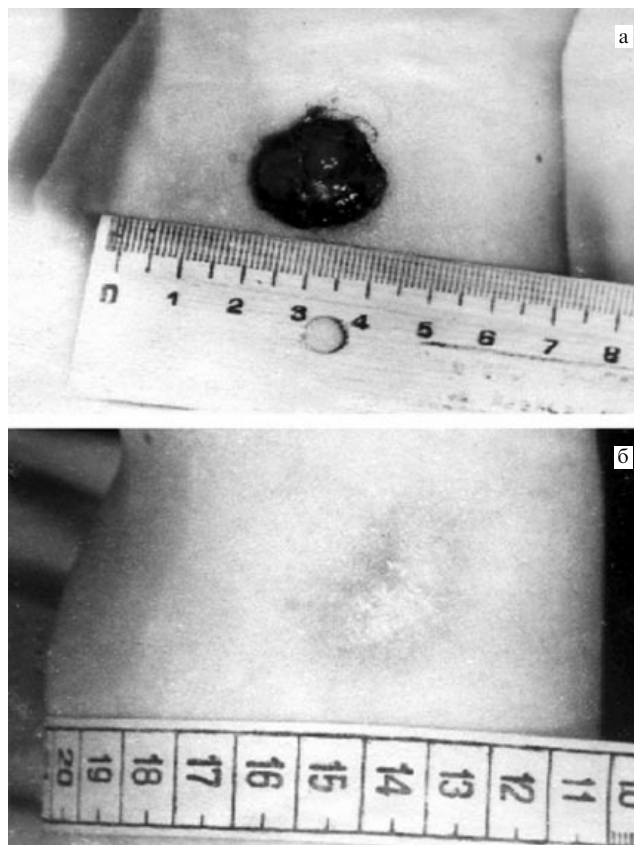


Рис. 11. Первичная меланобластома на руке больного (а); та же рука после воздействия на опухоль ультразвуком высокой интенсивности (б). (Фотография предоставлена В.А. Буровым.)

5. Заключение

Обсуждены различные возможные точки зрения о целесообразности выделения направления "нелинейная физика" в отдельный раздел, как это сделано В.Л. Гинзбургом в его последних списках "особенно важных и интересных проблем". Для того чтобы проиллюстрировать широту проникновения "нелинейных подходов" в различные разделы современной науки и техники, рассмотрен конкретный пример: нелинейная биомедицинская акустика, лежащая на стыке прикладной физики, биомедицины и медицинского приборостроения. Представлены результаты исследований и разработок, привлекающих в последние годы очень большой интерес и финансирование.

Дополнительную информацию (по отношению к приведенному списку литературы) о некоторых направлениях развития отечественных работ по биомедицинскому ультразвуку можно найти, например, в книгах [41, 42]. Новые результаты получены в последнее время в рамках расширяющегося международного сотрудничества (см., например, [25, 43]). Интересные идеи появляются в тех случаях, когда устанавливается тесное сотрудничество физиков с медиками. Так, недавно Ю.Н. Макавым и Н.Н. Петрищевым с сотрудниками предложен способ повышения устойчивости миокарда к ишемии с помощью воздействия интенсивным ультразвуком (см., например, [44]). Физикам может быть интересной только что переведенная книга [45].

Автор признателен сотрудникам кафедры акустики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова В.Г. Андрееву, В.А. Бурову, Ю.Н. Макову, О.А. Сапожникову, В.А. Хохловой за обсуждение проблем, отраженных в докладе, и предоставленные материалы, а также президенту компании "Artannlabs" (New Jersey, USA) А.П. Сарвазяну за полезную информацию и многолетнее сотрудничество.

Работа частично поддержана грантами РФФИ 06-02-16658 и Президентской программы ведущих научных школ НШ 4449.2006.2.

Список литературы

1. Гинзбург В Л *О науке, о себе и о других* (М.: Физматлит, 2003)
2. Гинзбург В Л *О физике и астрофизике* (М.: Наука, 1974)
3. Ахманов С А, Хохлов Р В *Проблемы нелинейной оптики (электромагнитные волны в нелинейных диспергирующих средах)* (М.: Ин-т науч. информации АН СССР, 1964)
4. Зарембо Л К, Красильников В А *Введение в нелинейную акустику. Звуковые и ультразвуковые волны большой интенсивности* (М.: Наука, 1966)
5. Гинзбург В Л, Ландау Л Д *ЖЭТФ* **20** 1064 (1950)
6. *Нелинейные волны-2004* (Отв. ред. А В Гапонов-Грехов, В И Некоркин) (Н. Новгород: ИПФ РАН, 2005)
7. Руденко О В *УФН* **176** 77 (2006)
8. Руденко О В, Сапожников О А *Вестн. МГУ. Сер. 3. Физ. Астрон.* **32** (1) 3 (1991)
9. Руденко О В *Вестн. МГУ. Сер. 3. Физ. Астрон.* **37** (6) 18 (1996)
10. Руденко О В, Сарвазян А П *Биомедицинская Радиоэлектроника* (3) 4 (2000)
11. Бэйли М Р и др. *Акуст. журн.* **49** 437 (2003)
12. Erikson K R, Fry F J, Jones J P *IEEE Trans. Sonics Ultrasonics* **SU-21** 144 (1974)
13. Coleman D J et al. *Ultrasound Med. Biol.* **12** 633 (1986)
14. Nyborg W L, in *Encyclopedia of Applied Physics* Vol. 2 (Ed. G L Trigg) (New York: VCH Publ., 1991) p. 403
15. Sanghvi N T, Hawes R H *Castrointest. Endosc. Clin. N. Am.* **4** 383 (1994)
16. Mourad P D, in *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering* (Ed. J G Webster) (New York: John Wiley, 1999) p. 368
17. Brentnall M D et al. *IEEE Trans. Ultrasonics Ferroelectr. Frequency Control* **48** 53 (2001)
18. *J. Acoust. Soc. Am.* **120** (5 (2)) (2006)
19. Goldberg B B, Liu J B, Forsberg F *Ultrasound Med. Biol.* **20** 319 (1994)
20. Fowlkes J B, in *Medical CT and Ultrasound: Current Technology and Applications* (Eds L W Goldman, J B Fowlkes) (Madison, WI: Adv. Med. Publ., 1995) p. 229
21. Буров В А и др. *Акуст. журн.* **40** 922 (1994)
22. Sarvazyan A P et al. *Ultrasound Med. Biol.* **24** 1419 (1998)
23. Sarvazyan A P, in *Handbook of Elastic Properties of Solids, Liquids, and Gases* Vol. 3 (Ed. M Levy) (San Diego: Academic Press, 2001) p. 107
24. Fatemi M, Greenleaf F in *Imaging of Complex Media with Acoustic and Seismic Waves* (Topics in Applied Physics, Vol. 82) (Berlin: Springer, 2002) p. 257
25. Руденко О В, Сарвазян А П *Акуст. журн.* **52** 833 (2006)
26. Calle S et al. *Ultrasound Med. Biol.* **29** 465 (2003)
27. Levinson S, Catheline S, Fink M, in *2004-Annual Report. Rochester Center for Biomedical Ultrasound* (Rochester: Univ. of Rochester, 2004) p. 17
28. Преображенский В Л *УФН* **176** 108 (2006)
29. Fink M *Sci. Am.* **281** (5) 91 (1999)
30. Johnson P A, Sutin A, in *Review of Progress in Quantitative Nondestructive Evaluation* Vol. 24 (AIP Conf. Proc., Vol. 760, Eds D O Thompson, D E Chimenti) (Melville, NY: AIP, 2005) p. 377
31. Day C *Phys. Today* **55** (12) 22 (2002)
32. Thomas J-L, Fink M A *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Frequency Control* **43** 1122 (1996)
33. Руденко О В *УФН* **165** 1011 (1995)
34. Руденко О В, Солюян С И *Теоретические основы нелинейной акустики* (М.: Наука, 1975) [Rudenko O V, Soluyan S I *Theoretical Foundations of Nonlinear Acoustics* (New York: Consultants Bureau, 1977)]
35. Наугольных К А, Островский Л А *Нелинейные волновые процессы в акустике* (М.: Наука, 1990)
36. Буров В А и др. *Акуст. журн.* **50** 298 (2004)
37. Андреев В Г и др. *Акуст. журн.* **52** 149 (2006)
38. Vaezy S et al. *J. Trauma* **47** 521 (1999)
39. Буров А К, Андреевская Г Д *ДАН СССР* **106** 445 (1956)
40. Буров В А, Дмитриева Н П, Руденко О В *Докл. РАН* **383** 401 (2002)
41. Гаврилов Л Р, Цирульников Е М *Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине* (Л.: Наука, 1980)
42. Эльпинер И Е *Биофизика ультразвука* (М.: Наука, 1973)
43. Хохлова В А и др. *Акуст. журн.* **52** 560 (2006)
44. Петрищев Н Н и др. *Бюлл. экп. биологии и медицины* **92** 73 (2003)
45. *Применение ультразвука в медицине. Физические основы* (Под ред. К Хилла, Дж Бэмбера, Г тер Хаар) (М.: Физматлит, 2007) [Hill C R, Bamber J C, ter Haar G R (Eds) *Physical Principles of Medical Ultrasonics* (Chichester: John Wiley & Sons, 2004)]

Nonlinear waves: some biomedical applications

O.V. Rudenko

Physics Department, M.V. Lomonosov Moscow State University,
Vorob'evy gory, 119992 Moscow, Russian Federation
Tel./Fax (7-495) 939-29 36
E-mail: rudenko@acs366.phys.msu.ru

The field of nonlinear physics, item 11 in the Ginzburg's list of 'the most important and interesting problems', is reviewed. An example at the intersection of applied physics, medicine, and instrument engineering is discussed to illustrate the range and scope of the field and how deep the ideas and approaches it involves are incorporated in science and engineering. Relevant research and development, which has attracted much recent interest and financial support, is briefly examined.

PACS numbers: **43.25.+y**, **43.25.-x**, 43.35.Mr, 43.80.Cs, 43.80.Qf, 62.20.Mk, **62.65.+k**

Bibliography — 45 references

Received 19 January 2007

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **177** (4) 374–383 (2007)

Physics–Uspekhi **50** (4) (2007)