АКУСТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ, 2009, том 55, № 4–5, с. 631–640

УДК 534.7

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ С ПОМОЩЬЮ ЭХО-КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ

© 2009 г. В. Д. Свет, Н. Н. Галыбин, Е. А. Бакулин*

Акустический институт им. акад. Н.Н. Андреева
117036 Москва, Шверника 4
E-mail: vsvetd@mail.ru
**University of Windsor, 401 Sunset Avenue, Windsor Ontario, N9B3P4, Canada*

Поступила в редакцию 19.12.08 г.

Обсуждаются результаты экспериментальных исследований спектров обратного рассеяния ультразвука на эхо-контрастных агентах (ЭКА) при изменении температуры. Использовались два типа ЭКА: Levovist, представляющий собой суспензию свободных воздушных пузырьков, и Definity, у которого пузырьки газа заключены в белковую оболочку. При увеличении температуры максимумы частотных спектров обратного рассеяния смещаются в сторону низких частот, и по величине этого сдвига возможно измерить истинную температуры. Для препарата Levovist экспериментальные данные хорошо согласуются с расчетными в диапазоне температур от 34°C до 44°C, и частотные сдвиги составили порядка 17 кГц/°C на частотах 3.5–5 МГц. Для препарата Definity частотный сдвиг от температуры составил 5 кГц/°C. Измеренные величины частотных сдвигов позволяют реализовать точности измерения температуры (0.1–0.2)°C. Полученные результаты указывают на перспективность специальных температурных ЭКА в оболочках для температурного картирования внутренних органов с помощью стандартной аппаратуры ультразвуковой диагностики.

Ключевые слова: температура, эхо-контрастные агенты, температурное картирование, фокусированный ультразвук, антенная решетка.

PACS: 43.25.Yw

Измерение истинной температуры тела является одним из самых распространенных методов медицинской диагностики. Однако обычные градусники, являющиеся неинвазивными и дешевыми инструментами, не позволяют получать информацию о распределении температуры внутри биологической ткани. Вместе с тем, такая информация чрезвычайно полезна при диагностике различных образований, кровеносных сосудов и исследовании иммунных реакций. Более того, разрабатываемые современные технологии направленного транспорта лекарств, ультразвуковой (УЗ) гипертермии не могут эффективно применяться, если не сопровождаются одновременными измерениями истинной температуры.

В настоящее время в медицине для температурного картирования используются различные технологии. Прежде всего, это методы ЯМР, которые обеспечивают высокое пространственное разрешение и локализацию нагретых областей ткани. Однако их точность измерения температуры ограничена, они инерционны и не могут регистрировать быстрые изменения температуры. Применение ЯМР одновременно с хирургическими операциями требует использования специальных "немагнитных" инструментов. Кроме того, эти методы достаточно дороги.

Радиометрические методы имеют небольшую глубину проникновения и не обладают требуемым пространственным разрешением. Методы измерения электрического импеданса ткани могут локализовать нагретые участки ткани, но их точность не высока, а кроме того, они нуждаются в априорном количественном описании интересующих участков ткани. И, наконец, методы инфракрасной термометрии (тепловизоры) позволяют визуализировать только поверхностную температуру тела пациента, хотя и с очень высокой точностью.

Более 35 лет назад начали развиваться активные акустические методы измерения внутренней температуры тела, основанные на измерении ряда параметров отраженного или проходящего ультразвукового сигнала, и пассивные методы акустической термометрии, основанные на регистрации "акустического теплового шума".

Первые методы измерения температуры ткани были основаны на измерении времени пробега УЗ импульса [1, 2]. Если известны расстояние до объекта и зависимость скорости звука от температуры, то обратное соотношение позволяет оце-

нить температуру. В [3, 4] было разработано несколько таких методик. Следующая группа методов использовала измерения времени прихода отраженных от ткани эхо-сигналов, которые также зависят от скорости звука [5–8]. В этих работах использовалась корреляционная обработка сигналов, фазированные антенные решетки и различные статистические алгоритмы для обнаружения изменения температуры. Однако они не получили широкого практического применения в медицинской практике из-за многих фундаментальных ограничений, которые обсуждаются в работе [9]. Главные ограничения состоят в том, что необходимо иметь обширные базы данных по зависимостям "скорость звука – температура" для разнообразных типов тканей, соотнося эти данные с абсолютными измерениями температуры с помощью калиброванных термопар. Кроме того, методы, основанные на измерениях времени задержки, чувствительны к движениям тканей, что приводит к конструированию более сложных схем и алгоритмов обработки сигналов.

В работе [10] было предложено измерять температуру ткани на основе измерения коэффициента затухания и нелинейного параметра B/A. Авторы [10] обратили внимание на то, что изменение коэффициента затухания от температуры примерно на порядок больше, чем изменение скорости звука. Обычные методы измерения затухания основаны на оценке сдвига центральной частоты спектра. Однако для биологических тканей спектр сигнала может быть сильно искажен из-за рассеяния на различных неоднородностях ткани. Для устранения этого эффекта в [10] предложено использовать эффекты акустической нелинейности. При нелинейном взаимодействии двух сигналов разных частот (пробный сигнал и сигнал накачки) образуются сигналы с комбинационными частотами ниже и выше центральной частоты пробного сигнала. Как показано в работе [10], отношение этих сигналов практически не зависит от рассеяния на неоднородностях ткани, и поэтому коэффициент затухания и нелинейный параметр могут быть измерены с достаточно высокой точностью, а, следовательно, может быть измерена и температура. Схожий метод был предложен в работе [11]. В работе [12] был выполнен теоретический анализ зависимости мощности обратного рассеяния ультразвука от температуры, которая зависит от коэффициента поглощения, коэффициента обратного рассеяния и скорости звука. Рассматривались различные модели и типы биологических тканей. Было показано, что основное влияние на изменение мощности обратного рассеяния при изменении температуры оказывает коэффициент поглощения. Авторы показали теоретически, что мощность обратного рассеяния растет приблизительно по логарифмическому закону от температуры. Однако никаких экспериментальных измерений авторами [12] не приведено. В последнее время начали развиваться еще два метода получения акустических изображений, которые также могут быть использованы для измерения температуры тканей. Это ультразвуковая виброакустография или стимулированная (или наведенная) акустическая эмиссия под воздействием ультразвука (Ultrasound-stimulated vibro-acoustography, USVA) [13, 14] и термоакустическая томография, которая аналогична методу USVA, однако акустический сигнал вызывается импульсным радиооблучением, которое поглощается тканью, вызывая при этом тепловое расширение ткани. Возникающие при этом акустические волны детектируются преобразователем. Пока что трудно сказать, насколько эти методы перспективны именно для измерения температуры, поскольку имеется ряд факторов, препятствующих их практическому использованию [15, 16].

Методы пассивной акустической термометрии основаны на измерении "теплового акустического шума", создаваемого нагретым телом. Этот метод полностью аналогичен методу тепловидения, когда электромагнитное излучение может быть сопоставлено с излучением черного тела. Как было показано в работах [17–19], среднеквадратическое давление, вызванное нагретой тканью, прямо пропорционально температуре. При постоянной температуре принятый сигнал является функцией частоты, поскольку поглощение является частотно-зависимым.

Методы пассивной акустической термометрии были позже развиты в работах [20–23], в которых было предложено использовать корреляционные методы фазирования отдельных приемников в сочетании с обычными методами формирования характеристик направленности антенн в пассивном режиме, как это делается в пассивной гидролокации.

Практическому внедрению методов пассивной термометрии пока что мешает несколько обстоятельств. Прежде всего "тепловые" акустические шумы ткани имеют очень малые уровни, сравнимые с уровнями тепловых шумов пьезокерамики и шумов электронной аппаратуры. Это приводит к необходимости увеличивать время усреднения для повышения выходного отношения сигнал/шум до нескольких десятков секунд и даже минут, что затрудняет практическое использование. Следующая проблема – это невысокое пространственное разрешение по глубине, так как оно пропорционально R^2/D^2, где R – расстояние, а D – апертура фокусированной антенны. Кроме того, необходимы дополнительные процедуры для получения информации о частотно-зависимом поглощении различных тканей, особенно если они неоднородны.

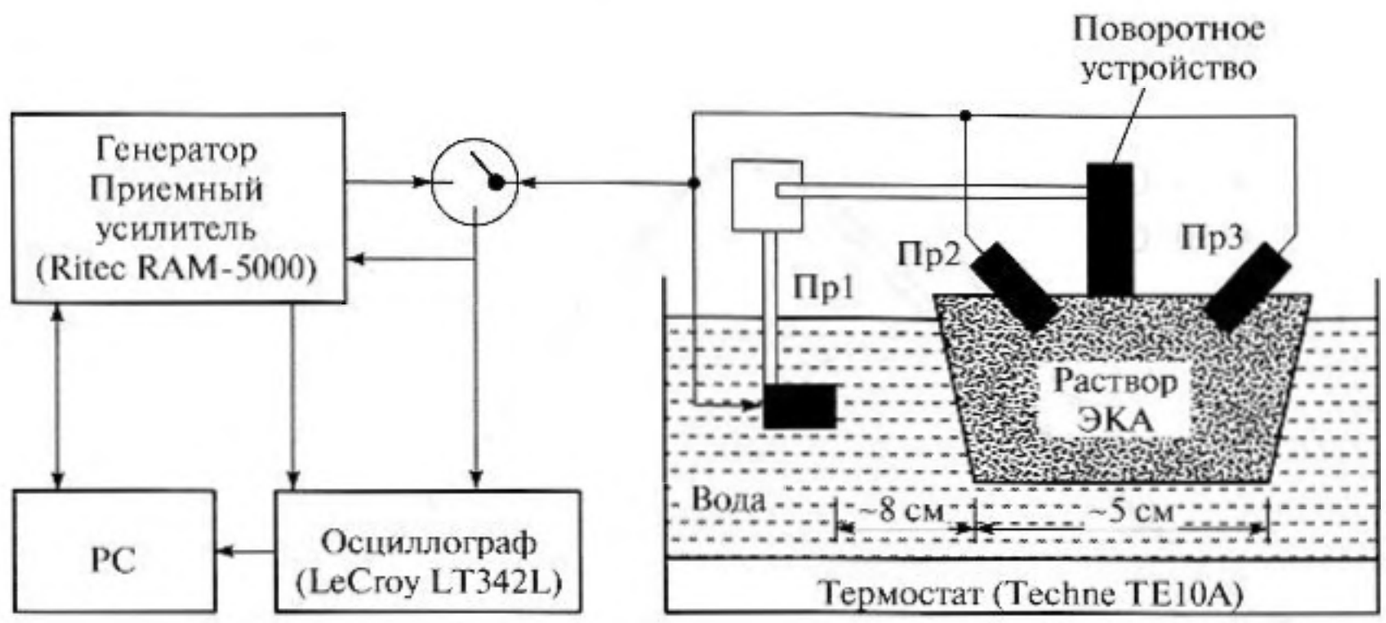

Рис. 1. Схема экспериментальной установки.

Следует отметить, что практически все рассмотренные выше акустические методы позволяют измерять не истинную температуру, а ее изменение. Таким образом, для практической реализации этих методов необходимы какие-то "опорные" точки или процедуры предварительной калибровки. Точности измерения температуры и достижимое пространственное разрешение этих методов очень сильно зависят от типа и структуры тканей и априорной информации об акустических и механических параметрах. Именно по этим причинам ни один из указанных методов до настоящего времени не используется в клинической практике.

В работах [24–25] было предложено измерять распределение внутренней температуры биологических органов путем анализа параметров ультразвуковых эхо-сигналов, рассеянных эхо-контрастными агентами (ЭКА), вводимыми в кровь. ЭКА широко используются в ультразвуковой диагностике кровеносных сосудов, поскольку существенно увеличивают силу обратного рассеяния эхо-сигналов, так как обратное рассеяние на форменных элементах крови, в основном, эритроцитах, невелико и маскируется сильными отражениями от стенок сосуда. Как представляется авторам, потенциальные возможности такого метода при его дальнейшем развитии, могут быть сопоставимы с контактными термопарами и обычными градусниками. Фактически ЭКА и являются такими "микроградусниками", поскольку их можно предварительно откалибровать по требуемым температурным параметрам или специально разработать именно для измерения температуры. Другим достоинством такой методики является то, что для проведения температурного картирования можно использовать стандартные системы УЗ медицинской диагностики. Ниже подробно обсуждаются методика и результаты экспериментальных измерений спектров обратного рассеяния ультразвуковых сигналов для двух типов серийно используемых ЭКА. Полученные результаты показывают, что предлагаемый метод позволяет получить требуемые точности измерения температуры, а его пространственное разрешение и время измерений определяется в основном параметрами используемой серийной аппаратуры ультразвуковой диагностики.

Схема экспериментального стенда показана на рис. 1. В качестве задающего генератора использовался Ritec RAM-5000 со встроенной схемой АРУ, цифровой осциллограф LeCroy LT342L, который позволял одновременно осуществлять спектральный анализ. В качестве приемоизлучающих датчиков использовались несколько широкополосных пьезокерамических преобразователей с центральной частотой 5 МГц и диаметром 6 мм. Подготовленная суспензия ЭКА помещалась в небольшой резиновый контейнер, в котором боковые стенки были выполнены из тефлона толщиной порядка одной длины волны. Преобразователи размещались на поворотно-координатном устройстве. Вся конструкция помещалась в термостат Techne TE10A, в котором температура могла поддерживаться с точностью до 0.1°C. Использование нескольких преобразователей позволяло работать в нескольких режимах: совмещенном приеме и излучении, разнесенном приеме и излучении и трансмиссионном режиме.

Принимая во внимание, что серийные ЭКА не предназначены для измерения температуры, и учитывая результаты теоретических расчетов [25], можно было предполагать, что наблюдаемые частотные сдвиги будут невелики. Поэтому важно было убедиться в том, что параметры самой системы при изменении температуры в отсутствии ЭКА сохраняют свою стабильность и не влияют на форму спектра обратного рассеяния. Для этого использовался трансмиссионный режим, при котором излучатель и приемник располагались напротив друг друга. Каждая серия экспериментов при каком-либо фиксированном значении температуры предусматривала измерения не менее 15–20 спектров обратного или прямого рассеяния, которые затем усреднялись.

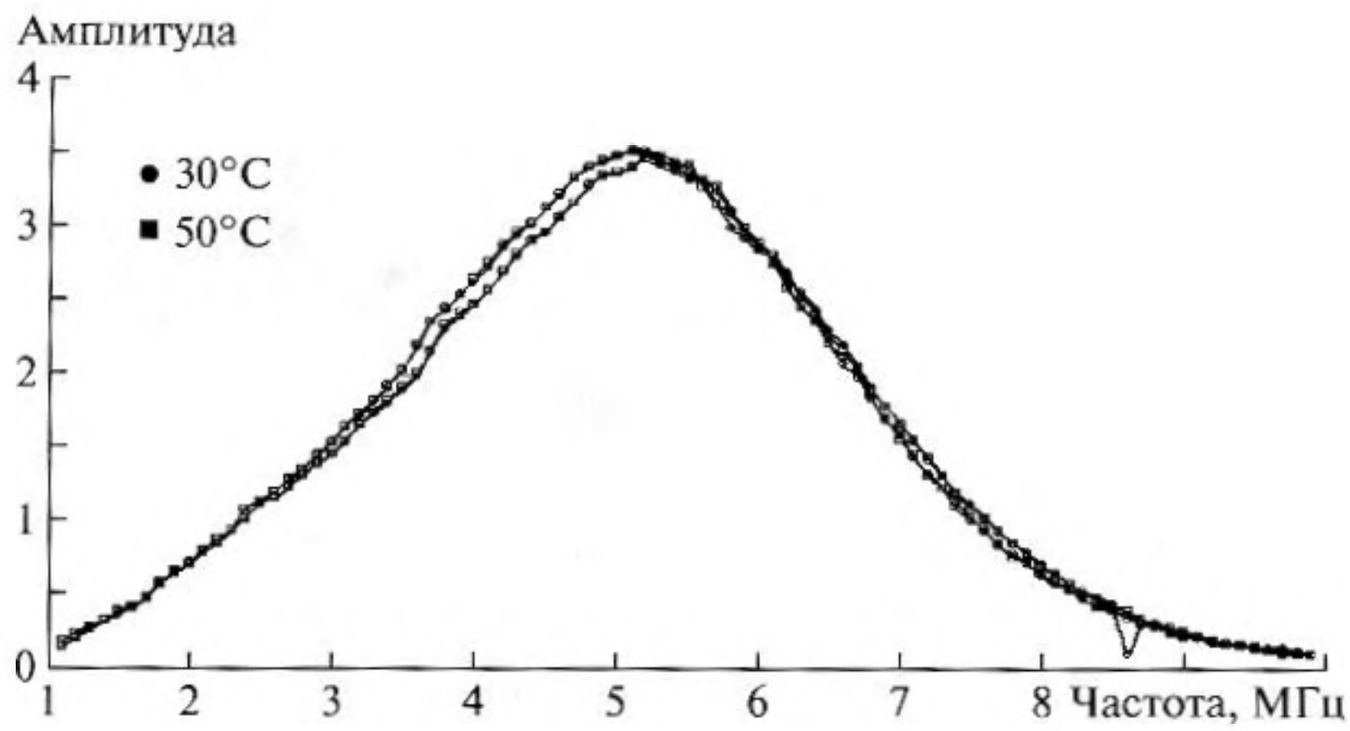

Рис. 2. Частотная характеристика сквозного тракта, измеренная при температурах 30°C и 50°C.

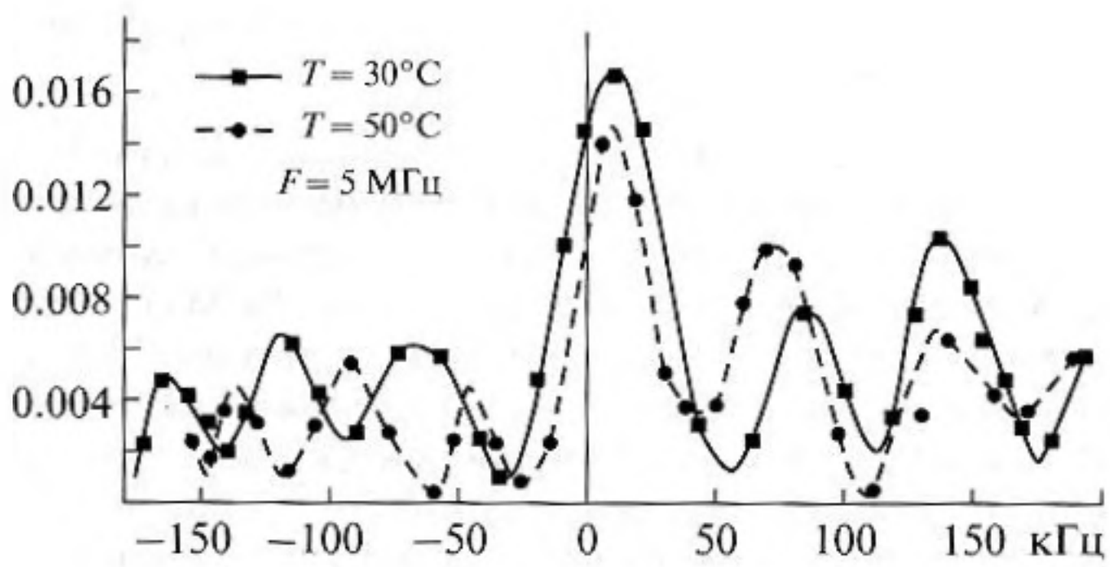

Рис. 3. Спектры обратного рассеяния камеры при различных температурах. Частота 5 МГц. Усиление 80 дБ.

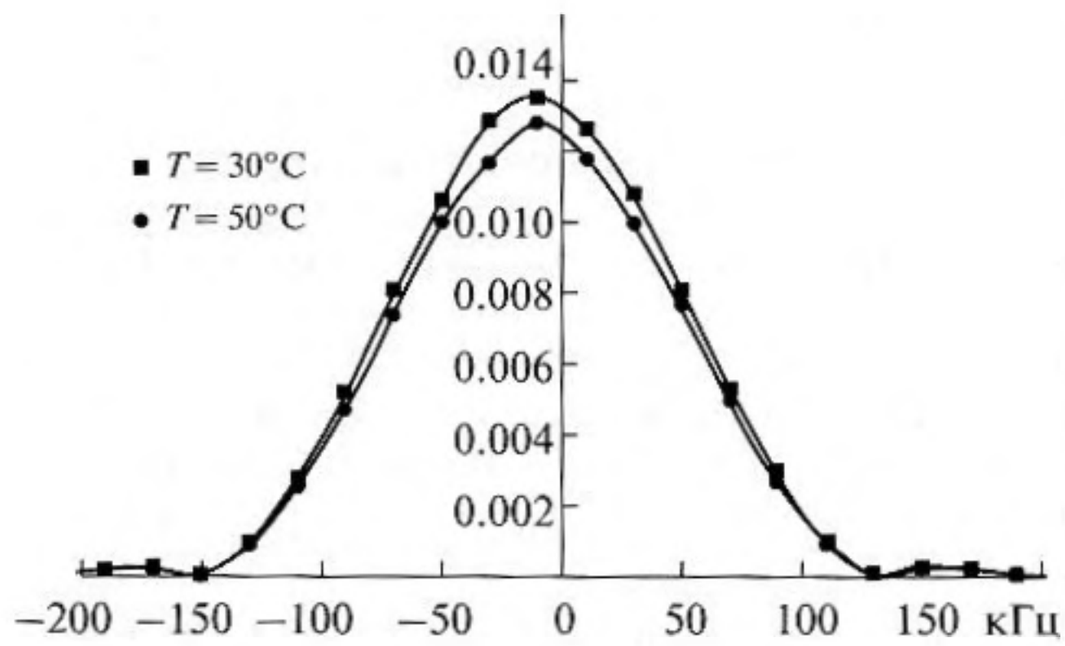

Рис. 4. Спектр эхо-сигнала, отраженного от стенки при различных температурах.

На рис. 2 приведен один из примеров таких калибровочных измерений, которые характеризуют амплитудно-частотную характеристику сквозного приемно-излучающего тракта "генератор – преобразователь – вода – камера с водой – преобразователь-усилитель". Видно, что амплитудно-частотные характеристики всего измерительного тракта практически идентичны и стабильны в интервале температур от 30 до 50°C.

Следующая серия калибровочных экспериментов относилась к исследованию возможного уровня объемной реверберации в камере, в которую помещались ЭКА. В этих экспериментах использовалась дистиллированная вода. Соответствующие спектры обратного рассеяния для двух значений температуры показаны на рис. 3. Измерения показали, что возможные уровни объемной реверберации и других возможных шумов составляют менее – 63 дБ. И, наконец, необходимо было убедиться в том, что спектры сигналов, отраженных от стенок камеры, также не будут зависеть от температуры. Для этого внутрь камеры был помещен плоский отражатель и измерены его спектры обратного рассеяния при двух значениях температуры (рис. 4). Таким образом, проведенные серии калибровочных измерений позволили заключить, что при изменении температуры от 30 до 50°C сама установка не вносит никаких изменений в спектры обратного рассеяния, а уровень различных реверберационных помех и шумов является достаточно низким и не может повлиять на результаты измерений.

В качестве ЭКА были выбраны два типа серийных веществ: Levovist™ и Definity™. Несмотря на то, что Levovist в настоящее время уже широко не применяется в клинических исследованиях, он был выбран потому, что относится к классу препаратов, в котором при его активации появляются свободные пузырьки газа без оболочки. Definity, наоборот, является типичным представителем ЭКА, в котором пузырьки газа заключены в белковую оболочку. Именно такие ЭКА позволяют существенно увеличить время проведения диагностических исследований, так как безоболочечные препараты имеют короткое время существования. Вещество Levovist представляет собой

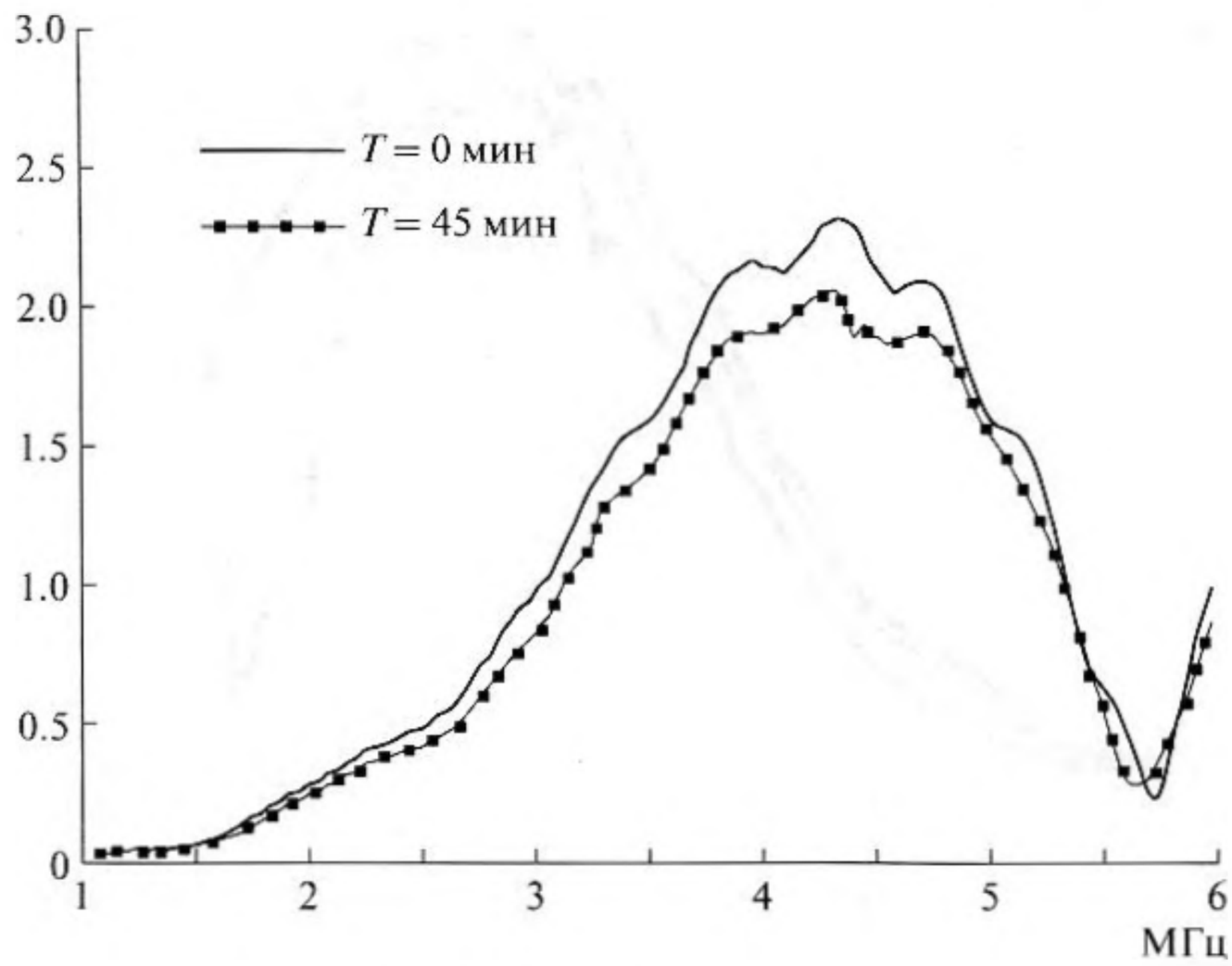

Рис. 5. Спектры обратного рассеяния при температуре 43.4°C в начале измерений и через 25 минут.

мелкодисперсный порошок, состоящий из 99.9% галактозы и 0.1% пальмитиновой кислоты. При растворении этой смеси в воде образуются свободные пузырьки газа. Перед инъекцией смесь тщательно перемешивается. Отметим, что в экспериментах с Levovist использовались два ультразвуковых преобразователя – один излучающий, а другой приемный, расположенные друг к другу под углом 60°. Учитывая, что время жизни такого раствора ограничено, перед каждым экспериментом вода в контейнере нагревалась до определенной температуры, и в нее вводился препарат Levovist. Обычная концентрация этого препарата для клинических исследований составляет порядка 4–8 мг/л. В экспериментах использовалась более высокая концентрация – около 200 мг/л. Температура изменялась от 27.8°C до 43.4°C. Центральная частота сигнала составляла 5 МГц, а спектр обратного рассеяния регистрировался в полосе от 1 до 10 МГц.

Известно, что время жизни свободных пузырьков в воде ограничено, они со временем растворяются, а, кроме того, могут уничтожаться под воздействием акустического поля. Причем пузырьки более малого размера будут исчезать быстрее. Поскольку смесь ЭКА состоит из пузырьков разного диаметра, то со временем спектр обратного рассеяния может смещаться в сторону низких частот и при постоянной температуре.

А поскольку спектр обратного рассеяния при повышении температуры для ЭКА без оболочки также должен смещаться в сторону низких частот, то очень важно разделить эти эффекты и определить тот период времени, в течение которого спектр обратного рассеяния остается стабильным при какой-то фиксированной температуре. Этот период времени и определяет максимальное время измерения спектра рассеяния для каждого значения температуры.

Заметим, что при клинических применениях при одной инъекции Levovist рекомендуется осуществлять УЗ диагностику в течение не более 10 мин.

На рис. 5 представлены некоторые результаты таких измерений. ЭКА были введены в нагретую воду с температурой 43.4°C, поддерживаемой постоянной более чем 15 мин. Видно, что интенсивность ненормализованного спектра обратного рассеяния несколько уменьшилась, однако вид спектра остался практически неизменным. В дальнейшем на измерения спектров обратного рассеяния при каждом значении температуры затрачивалось не более 10–12 мин. На рис. 6 представлены измеренные нормированные спектры обратного рассеяния. Спектры "обрезаны" до частот примерно 6 МГц, хотя выше этого значения наблюдались более высокочастотные гармоники, природа которых обязана генерации вторых гармоник. Однако чувствительность и спектральные характеристики используемых преобразователей не позволяли осуществлять надежные измерения на очень высоких частотах, и полоса частот спектров обратного рассеяния была ограничена частотой 6 МГц. На рис. 6 хорошо видно, что спектры сдвинуты относительно друг друга для разных температур и с увеличением температуры сдвиг в сторону низких частот растет.

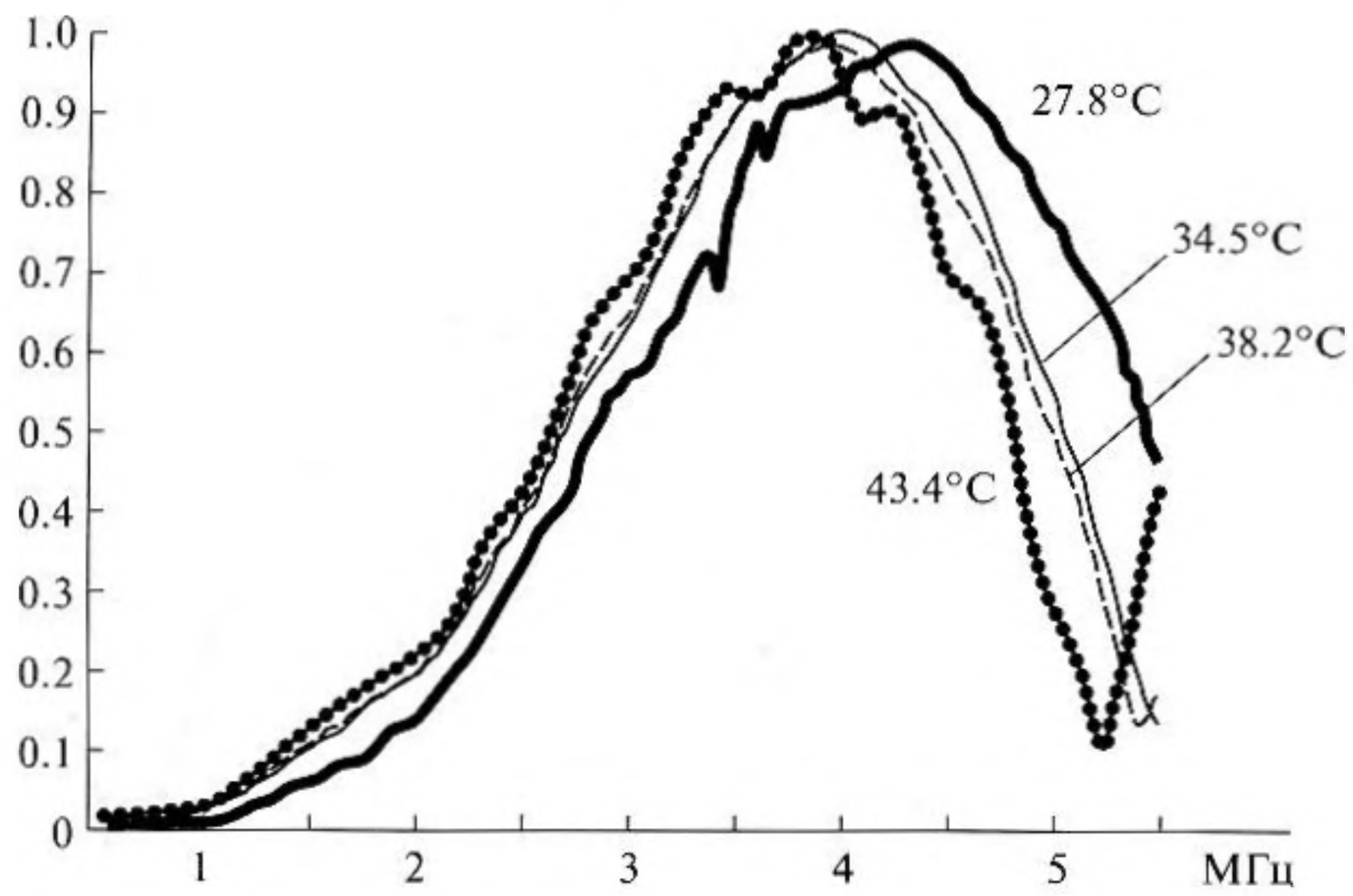

Рис. 6. Спектры обратного рассеяния при различных температурах. Центральная частота 5 МГц.

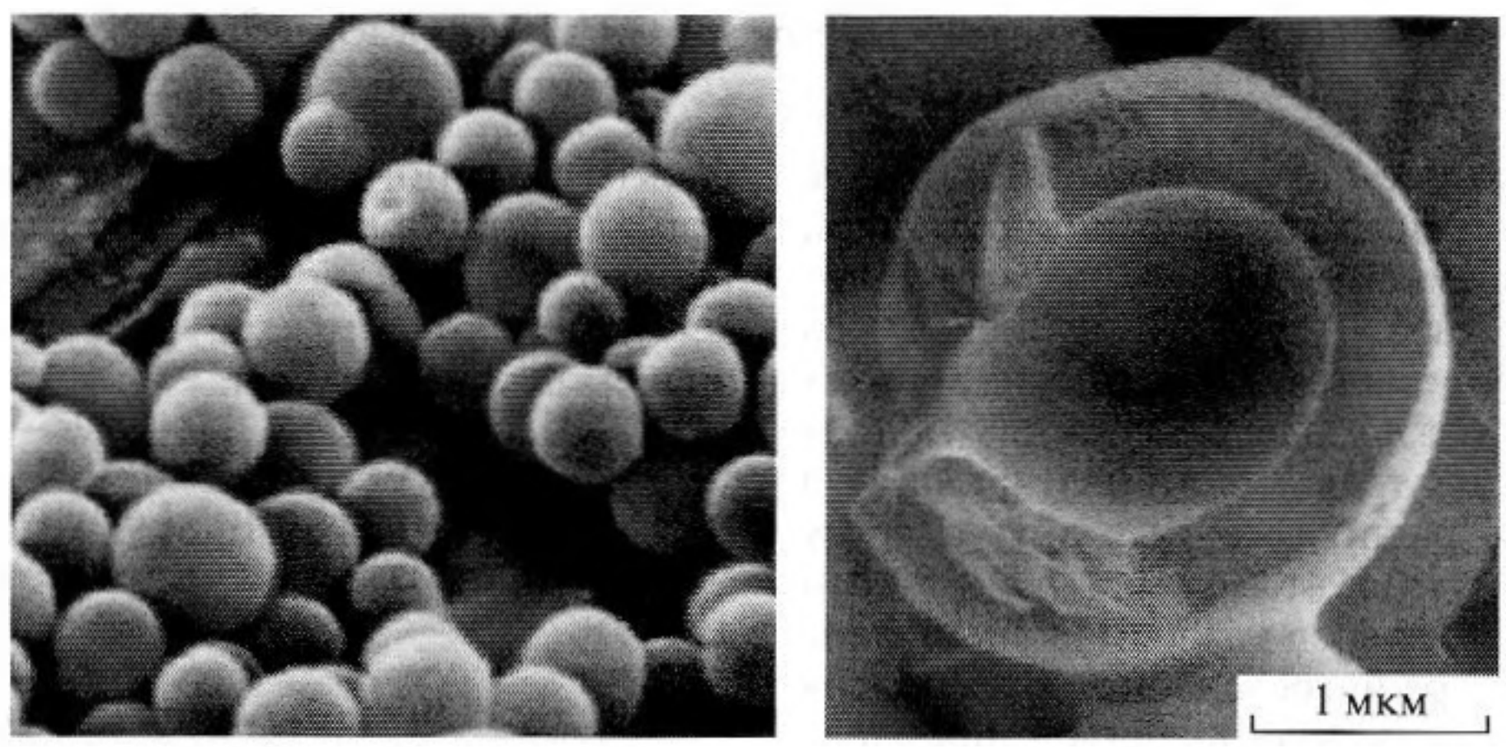

Рис. 7. Электронная микрофотографии ЭКА с оболочками и "разрезанная микросфера" ЭКА [26].

Препарат Definity является одним из самых распространенных эхо-контрастных агентов, и он применяется в клинической практике с 2001 г., наряду с аналогичными препаратами Optison и Sonoview. Оболочки микросфер ЭКА выполнены из фосфолипидов, внутри которых находится инертный газ перфторпропан. Средний диаметр микросфер составляет 1.1–3.3 мкм. Изготовитель гарантирует, что 98% микросфер имеет диаметр менее 10 мкм. Возможный максимальный диаметр составляет не более 20 мкм. На фото (рис. 7) показаны электронные микрофотографии таких ЭКА и фотография "разрезанного" микропузырька [26]. Клиническая концентрация препарата обычно составляет 1.2×10^{10} микросфер/мл. Статистика применения Definity более чем на 3 миллионах пациентов показала, что время жизни препарата составляет около 20–25 минут, т.е. оно в два-три раза превышает время жизни препарата Levovist [27].

Порядок проведения экспериментов был следующий. Контейнер для раствора ЭКА помещался в водяное тело термостата; на некотором расстоянии напротив контейнера размещался ультразвуковой преобразователь. Производился нагрев термостата до температуры T_1. Затем активированный по стандартной технологии ЭКА растворялся в физиологическом растворе, нагретом также до T_1 (так, чтобы концентрация ЭКА примерно соответствовала типичной концентрации ЭКА в крови пациента), и приготовленный таким образом раствор вводился в контейнер. Далее, в течение времени стабильного существования ЭКА (около 20 минут), проводились измерения спектров отраженных сигналов. Полезный временной участок сигнала выделялся путем временного стробирования. После значительного

снижения уровня отраженного от ЭКА сигнала (более чем на 30%) контейнер очищался, и проводился следующий эксперимент с новой порцией ЭКА. Длительности зондирующих сигналов варьировались от 8 до 15 мкс. Дальнейшее увеличение длительности сигнала было невозможным из-за ограниченности размера контейнера и сложности отстройки от мешающих отражений. Теоретический анализ возможных сдвигов частоты от температуры [29] предсказывает, что они, главным образом, определяются свойствами оболочки и в меньшей степени типом газа. При различных параметрах модуля сдвига и температурных зависимостях механических параметров оболочки, расчетные величины частотных сдвигов могут достигать до 100 кГц/°С и выше. Это открывает заманчивые возможности разработки специальных эхо-контрастных ЭКА с очень высокой чувствительностью к температуре.

Кстати, похожие оболочки уже широко используются при направленном транспорте лекарств. Они выполнены из жира, и при прогреве такая оболочка растворяется, а лекарство остается в желаемом участке органа. Поскольку такие параметры как модуль сдвига или эластичность производителем Definity не сертифицированы, чтобы повысить точность измерений, учитывая невысокое временное разрешение сигналов, усреднение спектров осуществлялось по нескольким сотням независимых спектров. Как правило, усредняемый ансамбль состоял из 250–400 реализаций спектров для каждого значения температуры. Только такие большие объемы усредняемых выборочных данных позволили уверенно зафиксировать смещение спектра рассеяния от температуры при изменении ее на один градус. На рис. 8а представлены результаты измерений усредненных спектров обратного рассеяния на центральной частоте 3.5 МГц и длительности импульса 14 мкс. Усреднение выполнено по 200 реализациям спектров для каждого значения температуры. Промежуточные спектры для температур внутри интервала 30°С–50°С не показаны. На рис. 8б представлены аналогичные данные при излучении импульсного сигнала с центральной частотой 5 МГц и длительностью 10 мкс. На обоих рисунках сдвиг спектров отчетливо виден.

Представляет интерес сопоставить результаты, полученные в данной работе, с известными теоретическими моделями. Сразу отметим, что такое сравнение удалось выполнить только для препарата Levovist, так как для расчетов температурных частотных сдвигов для препарата Definity необходимо располагать данными о температурной зависимости модуля сдвига оболочки, о ее толщине и некоторых других параметрах, которые были не известны.

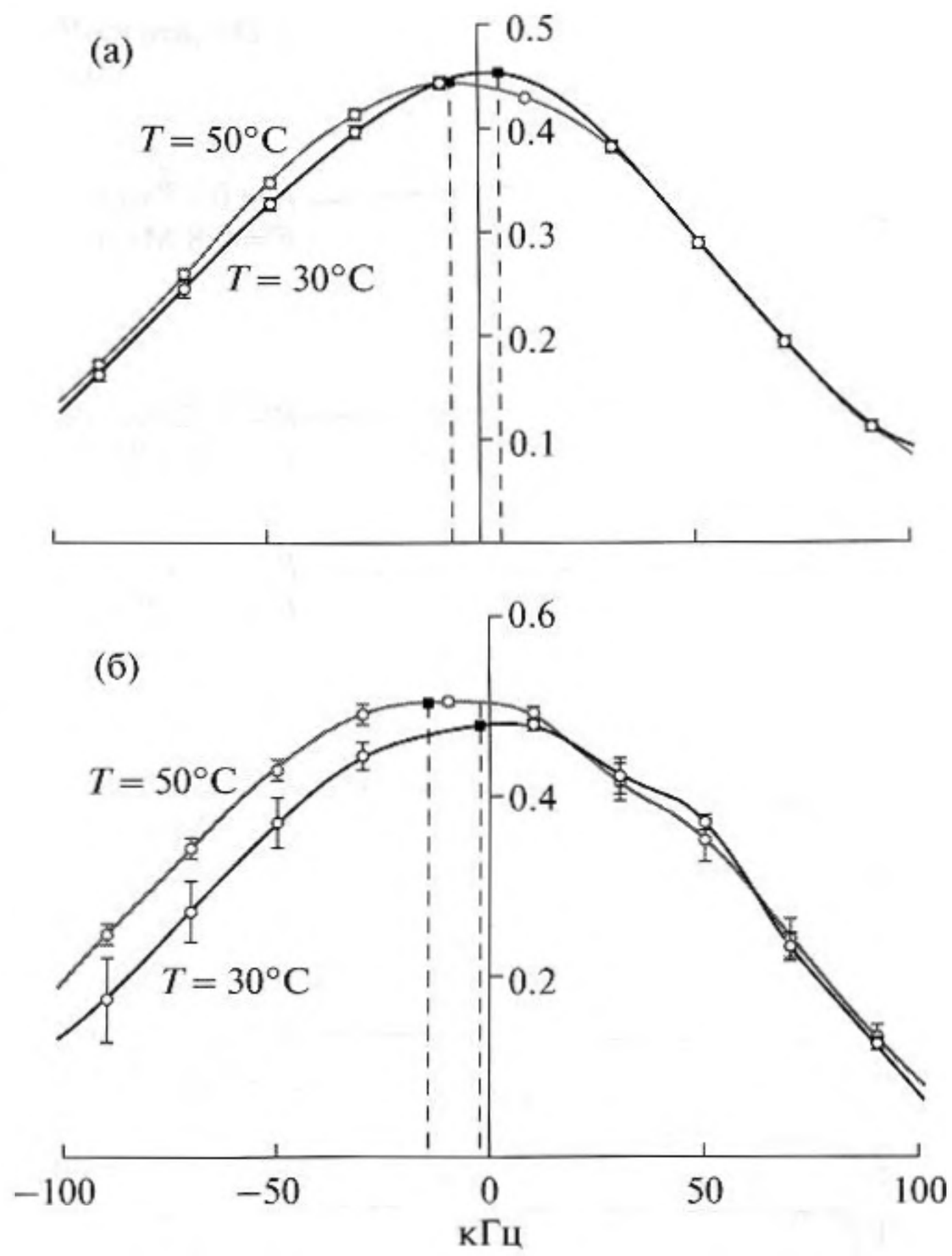

Рис. 8. А). Усредненные спектры обратного рассеяния для препарата Definity для двух значений температур 30°С и 50°С. Центральная частота – 3.5 МГц, длительность сигнала – 14 мкс. Усреднение по 200 реализациям. Б). Усредненные спектры обратного рассеяния для препарата Definity для двух значений температур 30°С и 50°С. Центральная частота – 5 МГц, длительность сигнала – 10 мкс.

Физическая модель ЭКА Levovist может быть представлена в виде очень тонкой водоподобной оболочки, заполненной воздухом, аналогичной мыльному пузырю. У такой оболочки сдвиговый модуль очень мал и практически не зависит от температуры. Большинство ЭКА имеют радиусы от 0.5 до 5 мкм, а диапазоны используемых ультразвуковых частот составляют от 1 до 7 МГц. Будем рассматривать пузырьки с диаметром 0.5–5 мкм на этих частотах. Поскольку $R \ll C/F$, где R – радиус пузырька, а $C = 1490$ м/с, то для описания поведения пузырька в поле давления $P = P_{ак} + P_0$ можно воспользоваться известной формулой Миннаерта [28]

$$F(T) = \frac{1}{2\pi}\frac{1}{R(T)}\sqrt{\left(3\gamma P_0 + \frac{2\alpha(T)}{R(T)}(3\gamma - 1)\right)\frac{1}{\rho(T)}}, \quad (1)$$

где T – температура, °С, $\alpha(T) = (76.04–0.162T) \times \times 10^{-3}$ – коэффициент поверхностного натяжения оболочки “воздух – вода”, P_0 – атмосферное

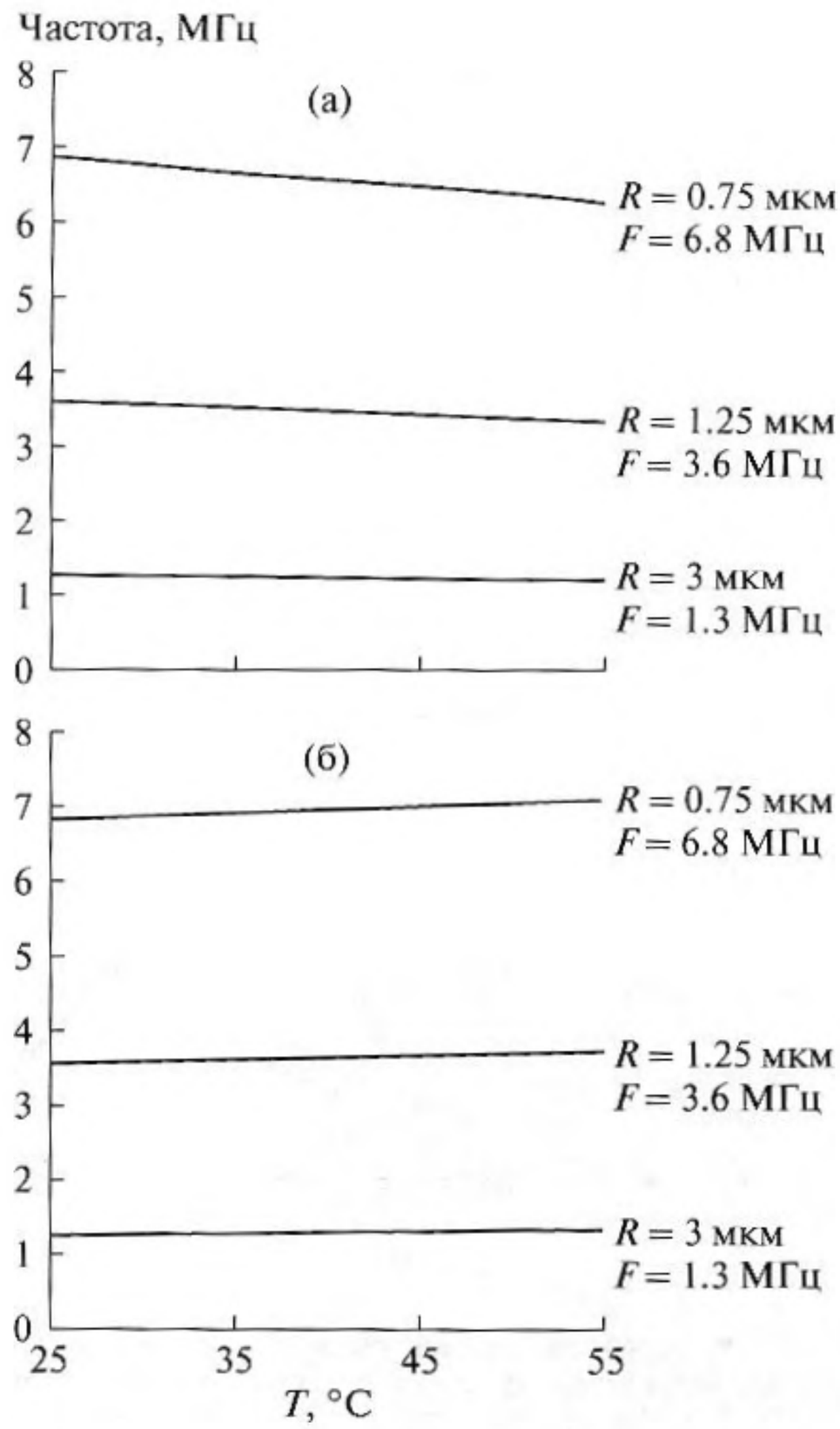

Рис. 9. А). Зависимость резонансной частоты от температуры для различных радиусов пузырька и при постоянном давлении. Б). Зависимость резонансной частоты от температуры при постоянном начальном радиусе для $T = 25°C$.

давление, $\gamma = 1.4$ – показатель политропы, $\rho(T) = 1003.75 - 0.275T$ – плотность воды в интервале температур (25–55)°C. Газ при этом предполагается идеальным, а процесс нагрева – квазистатическим. На рис. 9а и 9б представлены некоторые результаты расчетов резонансной частоты в зависимости от температуры – при постоянном давлении (9а) и при постоянном радиусе (9б). Из этих расчетов следует, что при термическом расширении газового пузырька без оболочки увеличение температуры сопровождается уменьшением резонансной частоты и обратно пропорционально радиусу. Например, для резонансной частоты 3.5 МГц, сдвиг составляет около – 8.8 кГц/°C.

Если считать, что при нагревании радиус пузырька не изменяется (он заключен в некую жесткую гипотетическую оболочку), то наблюдается обратный эффект – при увеличении температуры резонансная частота повышается, так как увеличивается внутреннее давление и уменьшается плотность окружающей жидкости. Сдвиг частоты в этом случае прямо пропорционален радиусу. Для той же резонансной частоты 3.5 МГц сдвиг равен +4.4 кГц/°C. Последнее обстоятельство очень важно при рассмотрении газовых пузырьков, заключенных в эластичную оболочку. Роль оболочки в формировании спектра обратного рассеяния при изменении температуры является определяющей. По крайней мере, можно рассчитать такие параметры гипотетической оболочки, при которых сдвиг резонансной частоты вообще не будет изменяться от температуры в некотором диапазоне или, наоборот, будет существенно выше, чем для свободных пузырьков.

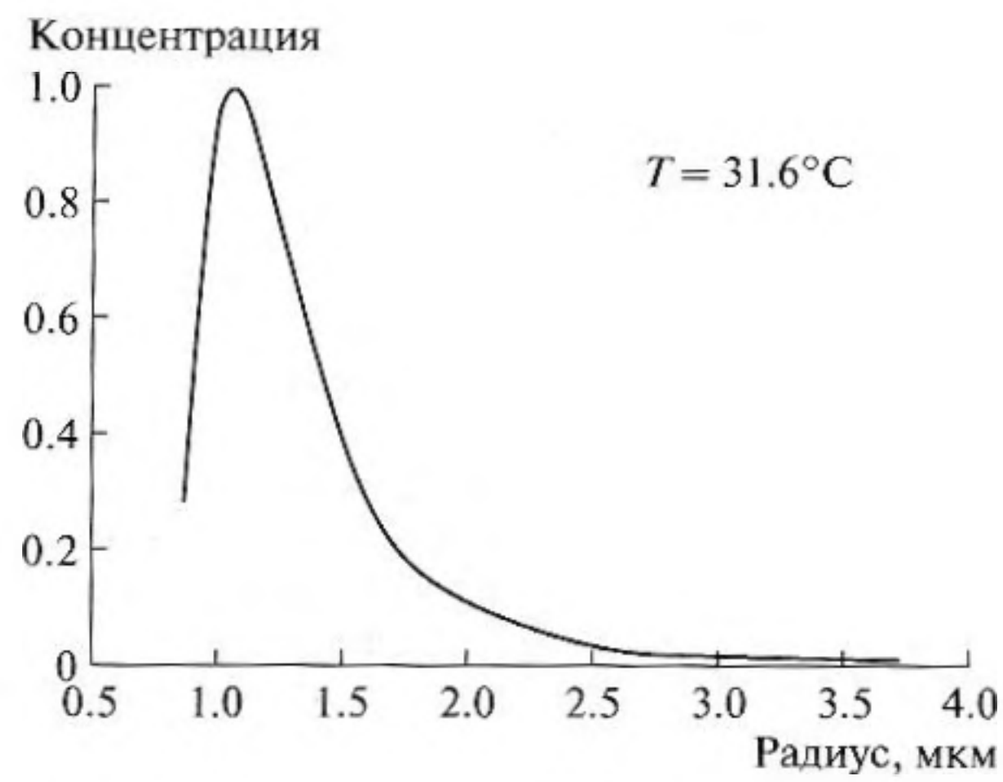

Рис. 10. Распределение пузырьков по размерам для спектра при $T = 31.6°C$.

Для дальнейшего сравнения расчетных и экспериментальных данных необходимо оценить вид распределения пузырьков по размерам. Производитель не сообщает такие данные и указывает только процентное соотношение пузырьков определенного размера. Выражение (1) может быть переписано в виде

$$4\pi^2 F^2 \rho R^3 - 3\gamma P_0 R - 2\alpha(T)(3\gamma - 1) = 0. \qquad (2)$$

Решение этого уравнения третьего порядка для выбранной температуры $T = 31.6°C$ представлено на рис. 10. Заметим, что эта температура выбрана совершенно произвольно, но для других температур это распределение будет, по-видимому, таким же. Из этого графика следует, что большинство пузырьков имеет радиус порядка 1 мкм. Окончательные результаты сопоставления расчетных и экспериментальных данных представлены на рис. 11. Из этих данных следует, что хорошее совпадение расчетных и измеренных данных наблюдается только в диапазоне температур (34–44)°C. Для температур менее 34°C наблюдается значительно расхождение.

Если предположить, что ЭКА имеют оболочку, то, используя формулу С.А. Рыбака, В.Н. Алексеева для резонансной частоты таких ЭКА [29], можно подобрать соответствующие температурные зависимости модуля сдвига и добиться удовлетворительного совпадения с экспериментальными данными. Пунктирная кривая на рис. 11 рассчитана при линейном изменении модуля сдвига $S(T)$ гипотетической оболочки от температуры от 7×10^{-2} Н/м при 27.8°С до 4.5×10^{-5} Н/м при 43.4°С.

Однако ЭКА Levovist – это безоболочечные пузырьки. Поэтому причины такого несоответствия пока что не вполне понятны. Возможно, что это результат не очень строгого контроля всех условий эксперимента, а возможно, что существуют и другие эффекты, поскольку расчетная кривая для пузырьков с гипотетической оболочкой удовлетворительно согласуется с экспериментальными данными. Одним из таких эффектов может быть слипание пузырьков. В клинических условиях агрегации пузырьков препарата не происходит из-за их движения в кровотоке. А в экспериментальной установке пузырьки были практически неподвижны.

Следует также отметить, что в проведенных исследованиях измерялся сдвиг центральной частоты спектра обратного рассеяния. Такая процедура является корректной, если спектр обратного рассеяния симметричен. Однако можно заметить, что такой симметрией обладают не все спектры обратного рассеяния, и в этом случае среднегеометрическая оценка частоты является более подходящим параметром.

Проведенные эксперименты подтвердили возможность измерения истинной температуры на основе использования ЭКА путем измерения частотных сдвигов обратных спектров рассеяния. Для ЭКА без оболочки (Levovist) полученные экспериментальные данные частотного сдвига (~17 кГц/°С) хорошо согласуются с расчетными сдвигами (~15–20 кГц/°С) в диапазоне температур от 34°С до 45°С. Экспериментальные данные, полученные для ЭКА с оболочкой (Definity), также подтверждают существование сдвига частоты, хотя и несколько меньшего – 5 кГц/°С. При таких частотных сдвигах, учитывая достаточно высокие отношения сигнал/шум, точности измерения температуры могут составлять (0.1–0.2)°С, что вполне приемлемо для практических применений.

Теоретический анализ возможных частотных сдвигов от температуры показывает, что для ЭКА с оболочкой они, главным образом, определяются температурной зависимостью модуля сдвига оболочки, ее толщиной и радиусом. Даже при небольших температурных градиентах модуля сдвига расчетные изменения резонансной частоты

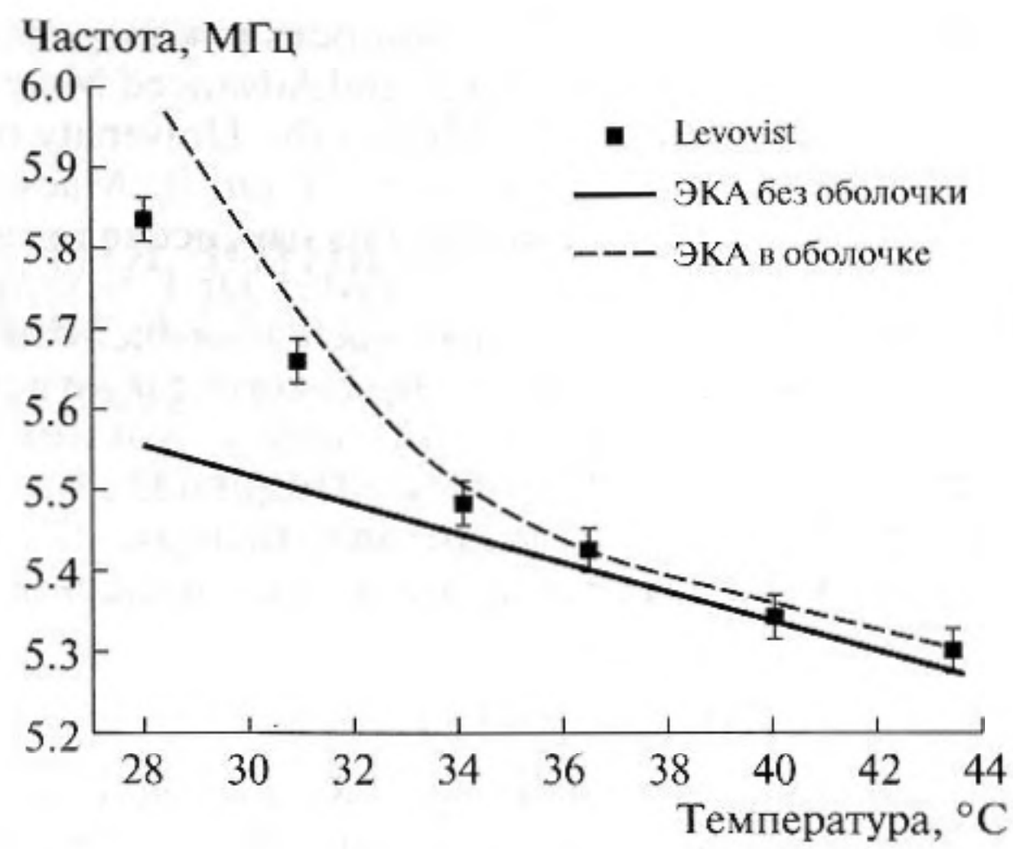

Рис. 11. Сопоставление расчетных и экспериментальных данных для препарата Levovist.

могут составлять до нескольких десятков и даже сотен килогерц на градус [25].

Как представляется авторам работы, дальнейшие исследования целесообразно развивать в нескольких направлениях. В частности, совершенствовать методики измерений на основе использования уже серийно выпускаемых препаратов. Измеренные частотные сдвиги от 5 кГц/°С до 15 кГц/°С на простых импульсных сигналах являются достаточно значимыми в диапазоне частот от 3 до 5 МГц и могут быть измерены с приемлемой точностью. Например, регистрируемые частотные сдвиги при ультразвуковом доплеровском обследовании на два порядка меньше на тех же частотах. Однако для более точного обнаружения частотных температурных сдвигов желательно использовать другие типы зондирующих сигналов и другие методы их обработки, в частности, сложные широкополосные сигналы с их последующим корреляционным сжатием.

Другим направлением является синтез новых ЭКА с заданными температурными параметрами оболочки. Поскольку частотные сдвиги ЭКА с эластичными оболочками могут быть достаточно велики, то обработка сигналов может значительно упроститься. Но более важным является то обстоятельство, что такие температурные ЭКА могут быть заранее откалиброваны по температуре, что дает возможность измерения истинной температуры и ее картирования. Разумеется, осуществление измерений внутренней температуры на основе ЭКА возможно только для тех органов, в которых расположены кровеносные сосуды, однако, как представляется авторам, это не является серьезным ограничением, поскольку потенциальная область их клинического применения остается весьма широкой.

Авторы выражают благодарность руководителю Centre for Imaging Research and Advanced Material Characterization (CIRAMC) at the University of Windsor Канада проф. Р.Г. Маеву (Dr. R. Maev), который организовал проведение этих исследований, и его сотрудникам Dr. K. Taylor, Dr. F. Severin и Dr. R. Kuman за помощь в проведении экспериментов и полезные обсуждения. Авторы также искренне признательны сотрудникам клиники Heartwell from Hфtel-Dieu Grace Hospital Dr. Brigitte Ala и Dr. Barbara за предоставленные эхо-контрастные препараты и плодотворные дискуссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sehgal C.M., Brown G.M., Bahn R.C., Greenleaf J.F.* Measurement and use of acoustic nonlinearity and sound speed to estimate composition of excised livers // Ultrasound Med. Biol. 1986. V. 12. P. 865–874.
2. *Nasoni R.L., Bowen T.* Ultrasonic speed as a parameter for non-invasive thermometry // Non-invasive Temperature Measurement, edited by S. Mizushina, 1989. (Gordon and Breach, New York). P. 95–107.
3. *Husson D., Bennett S.D., Kino G.S.* Remote temperature measurement using an acoustic probe // Appl. Phys. Lett. 1982. V. 41. P. 915–917.
4. *Gavrilov L.R., Dmitriev V.N., Solontsova L.V.* Use of focused ultrasonic receivers for remote measurement in biological tissues // J. Acoust. Soc. Am. 1988. V. 83. P. 1167–1179.
5. *Seip R., Ebbini E.S.* Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1995. V. 42. P. 828–839.
6. *Seip R., VanBaren P., Cain C.A., Ebbini E.S.* Noninvasive real-time multipoint temperature control for ultrasound phased array treatments // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectric. Freq. Control 1996. V. 43. P. 1063–1073.
7. *Simon C., VanBaren P., Ebbini E.S.* Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound // IEEE Trans. Ultrasound. Ferroelectric. Freq. Control 1998. V. 45. P. 1088–1099.
8. *Maass-Moreno R., Damianou C.A.* Noninvasive temperature estimation in tissue via ultrasound echoshifts. Part 1. Analytical model // J. Acoust. Soc. Am. 1996. V. 100. P. 2514–2521.
9. *Miller N.R., Bamber J.C., Meaney P.M.* Fundamental limitations of noninvasive temperature imaging by means of ultrasound echo strain estimation // Ultrasound Med. Biol. 2002. V. 28. P. 1319–1333.
10. *Fukukita H., Ueno S., Yano T.* Ultrasound pulse reflection mode measurement of nonlinearity parameter *B/A* and attenuation coefficient // J. Acoust. Soc. Am. 1996. V. 99. P. 2775–2782.
11. *Sato T., Ichida N., Fukushima A., Ishikawa H.* Real-time non-invasive observation of change of temperature distribution using ultrasonic non-linear parameter tomography // Non-invasive Temperature Measurement, edited by S. Mizushina. 1989 (Gordon and Breach, New York). P. 109–119.
12. *Straube W.L, Arthur R. M.* Theoretical estimation of the temperature-dependence of backscattered ultrasonic power for noninvasive thermometry // Ultrasound Med. Biol. 1994. V. 20. P. 915–922.
13. *Fatemi M., Greenleaf J.F.* Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography // Science. 1998. V. 280. P. 82–85.
14. *Fatemi M., Greenleaf J.F.* Vibro-acoustography: An imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. P. 6603–6608.
15. *Ku G., Wang L.V.* Scanning thermo acoustic tomography in biological tissue // Med. Phys. 2000. V. 27. P. 1195–1202.
16. *Ku G., Wang L.V.* Scanning microwave-induced thermo acoustic tomography: Signal, resolution, and contrast // Med. Phys. 2001. V. 28. P. 4–10.
17. *Bowen T.* Passive remote temperature sensor system.// U.S. Patent 4,246,784, (Filed 1 June 1979, Issued 27 January 1981).
18. *Bowen T.* Acoustic radiation temperature for non-invasive thermometry //Non-invasive Temperature Measurement, edited by S. Mizushina. 1989. (Gordon and Breach, New York). P. 73–93.
19. *Пасечник В.И.* Оценка чувствительности метода акустотермографии // Акуст. журн. 1990. Т. 36. № 4. С. 403–406.
20. *Пасечник В.И.* Акустотермография биологических объектов // Акуст. журн. 1990. Т. 3. № 4. С. 511–514.
21. *Аносов А.А., Пасечник В.И., Исрефилов М.Т.* Восстановление двумерного распределения внутренней температуры модельного объекта методом пассивной термоакустической томографии // Акуст. журн. 1991. Т. 45. № 1. С. 27–35.
22. *Аносов А.А., Гаврилов Л.Р.* Восстановление распределения глубинной температуры биологических объектов с помощью линейных фазированных решеток // Акуст. журн. 2007. Т. 51. № 4. С. 369–378.
23. *Буров В.А., Дариалашвили П.И., Румянцева О.Д.* Активно-пассивная термоакустическая томография // Акуст. журн. 2002. Т. 48. № 4. С. 412–422.
24. *Свет В.Д., Галыбин Н.Н., Маев Р.Г.* Способ ультразвуковой диагностики и устройство для его реализации. // Патент РФ 2308228.
25. *Свет В.Д., Галыбин Н.Н., Бакулин Е.Н., Маев Р.Г., Куман Р.* Неинвазивный метод измерения внутренней температуры биологических тканей на основе эхо-контрастных агентов // Труды 2-го Евразийского конгресса "Медицинская физика 2005". Москва. 2005. Т. 6. С. 45–49.
26. *Frinking P.J.A., de Long N.* Acoustic modeling of shell-encapsulated gas bubbles// Ultrasound Med. Biol. 1998. V.24. P. 523–533.
27. *Cosgrove O.* Clinical applications of echo-enhanced agents// In the book "Textbook on Contrast Media", editors P. Davson, D.O. Cosgrove, R. Graiger. Technology&Engineering, N.Y. 1999. P. 539.
28. *Minnaert M.* On musical air-bubbles and sounds of running water // Philos. Mag. 1933. V. 16. 7. P. 235–243.
29. *Алексеев В.Н., Рыбак С.А.* Колебания газовых пузырьков в упругих средах // Акуст. журн. 1999. Т. 45. № 5. С. 603–609.