

АКУСТИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ.
БИОМЕДИЦИНСКАЯ АКУСТИКА

УДК 615.47-004.9:534.6

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОВСКИЙ СПОСОБ
ДИСТАНЦИОННОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ

© 2015 г. Е. М. Тиманин, Е. В. Ерёмин, Р. В. Беляев, А. Д. Мансфельд

Институт прикладной физики РАН
603950 Н. Новгород, ул. Ульянова 46

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603600 Н. Новгород, пр. Гагарина 23, корп. 2

E-mail: eugene@appl.sci-nnov.ru

Поступила в редакцию 12.03.2014 г.

Приведены теоретические соотношения, лежащие в основе дистанционных измерений сдвиговой упругости биологических тканей ультразвуковым доплеровским методом, а также описание реализующего этот подход аппаратно-программного комплекса и результаты экспериментов его средствами на фантоме биоткани и на печени человека *in vivo*.

Ключевые слова: биологические ткани, сдвиговая упругость, дистанционные измерения, низкочастотные вибрации, ультразвуковая импульсная доплеровская локация, аппаратно-программный комплекс.

DOI: 10.7868/S0320791915020136

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы для оценки состояния биологических тканей все более широкое распространение получают так называемые методы эластографии. Они основаны на измерении сдвиговых упругих характеристик тканей, которые являются высоко чувствительными индикаторами их структуры. Для проведения таких измерений в тканях задаются сдвиговые деформации и реализуется их визуализация. В разных модальностях эластографии используются сдвиговые деформации разной природы: низкочастотные пульсации, создаваемые сердцем и сосудами [1]; вынужденные вибрации, возбуждаемые поверхностным источником [2]; высокочастотные сдвиговые волны, дистанционно возбуждаемые радиационным давлением фокусированного ультразвукового пучка [3–10], и др. В качестве способа визуализации деформаций тканей в последнее время, в основном, используется корреляционная обработка эхографических изображений, полученных на разных стадиях их деформирования [1–10]. Широко использовавшийся на первых этапах развития эластографии ультразвуковой доплеровский способ визуализации сдвиговых вибрационных деформаций [11–15] все больше сдает позиции. Между тем, возможности этого подхода в части количественной эластографии далеко не исчерпаны, а в сравнении с корреляционным подходом он обладает определенным преимуществом. Достоинствами корреляционного подхода являются универсальность (т.е. возможность использования при любых способах задания де-

формаций – от статических до импульсных высокочастотных) и высокое пространственное разрешение. И то, и другое обеспечивается вводом в компьютер кадров, соответствующих разным стадиям деформирования, т.е. заданием высокой частоты сбора данных, заданием больших объемов памяти для хранения сырых данных и обеспечением высокоскоростной обработки этих данных мощными процессорами. Это же обеспечивает и главный недостаток эластографических устройств, работающих на таком принципе, – их высокую стоимость. Использование доплеровского подхода для регистрации вынужденных вибраций в тканях позволяет существенно снизить требования к скорости ввода данных в компьютер, к необходимому объему памяти и к скорости обработки данных. В результате существенно снижается стоимость устройства. При этом, однако, появляются и ограничения подхода. Во-первых, это необходимость задания вибраций в определенном диапазоне частот, где они уже могут распространяться по тканям в виде бегущих волн, но еще не затухают на очень коротком участке. Во-вторых, это ограничение пространственного разрешения возможностями измерения сдвига фаз вибраций между соседними измерительными объемами, которые определяются длиной вибрационной волны и не могут быть произвольным образом повышены за счет повышения частоты сбора данных. Таким образом, использование эластографических доплеровских устройств более ограничено, но в области, где их ограничения не являются принци-

альными, например при дистанционном измерении упругих характеристик печени они могут быть существенно более эффективными. Целью данной статьи является иллюстрация возможностей ультразвуковой доплеровской эластометрии на примере экспериментов с использованием построенного аппаратно-программного комплекса (АПК).

АЛГОРИТМ ОБРАБОТКИ СИГНАЛОВ

Базовые теоретические соотношения для метода эластографии биологических тканей, основанного на ультразвуковой доплеровской визуализации поля вынужденных гармонических вибраций в них, приведены в работе [11]. Обобщение выкладок [11] на случай произвольного закона низкочастотных вынужденных вибраций проведено в работе [15]. Приведем ниже соответствующие результаты, поскольку на них основан алгоритм измерения вибрационной скорости, реализованный в новом комплексе.

Запишем вибрационное смещение рассеивателя в среде в следующем виде:

$$D = D_0 x(t), \quad (1)$$

где D_0 – амплитуда смещения. Отраженный от движущихся рассеивателей ультразвуковой сигнал оказывается модулированным по частоте за счет эффекта Доплера. Сдвиг частоты выражается следующим образом:

$$\omega_d = \frac{2\omega_0 V}{c_l} = \frac{2\omega_0 D_0 dx}{c_l dt}. \quad (2)$$

Здесь $V = D_0 dx/dt$ – колебательная скорость рассеивателей, ω_0 – круговая частота излученной ультразвуковой волны, c_l – скорость ультразвуковой волны.

Фаза рассеянной волны может быть выражена следующим образом:

$$\theta = \int (\omega_0 + \omega_d) dt = \omega_0 t + mx(t) + \varphi_0. \quad (3)$$

Здесь φ_0 – постоянный набег фазы на трассе распространения волны, m – индекс модуляции за счет эффекта Доплера, который имеет вид

$$m = \frac{2\omega_0 D_0}{c_l}. \quad (4)$$

Таким образом, принимаемый сигнал $s(t)$ может быть записан в виде

$$s(t) = s_0 \sin[\omega_0 t + mx(t) + \varphi_0]. \quad (5)$$

В локаторе принятый сигнал перемножается с двумя опорными квадратурными сигналами

$$r_1(t) = r_0 \sin \omega_0 t, \quad r_2(t) = r_0 \cos \omega_0 t. \quad (6)$$

После отфильтровывания составляющих на удвоенной частоте $2\omega_0$ выделяются квадратурные доплеровские сигналы (синусный – Y_s и косинусный – Y_c):

$$Y_s = \frac{r_0 s_0}{2} \sin[mx(t) + \varphi_0], \quad (7)$$

$$Y_c = \frac{r_0 s_0}{2} \cos[mx(t) + \varphi_0].$$

Эти сигналы выводятся из локатора и могут быть подвергнуты различной обработке для определения по ним параметров вибраций в точке среды, откуда получен рассеянный сигнал. В частности, из (7) может быть получено выражение

$$mx'(t) = \frac{Y_s' Y_c - Y_c' Y_s}{Y_s^2 + Y_c^2}, \quad (8)$$

где штрихом обозначено дифференцирование по времени. Учитывая (4) и то, что $V = D_0 dx/dt$, получим

$$V(t) = \frac{c_l}{2\omega_0} \frac{Y_s' Y_c - Y_c' Y_s}{Y_s^2 + Y_c^2}. \quad (9)$$

Таким образом, за счет дифференцирования доплеровских сигналов может быть восстановлен полный сигнал колебательной скорости в точке наблюдения. В работе [15] приведены данные экспериментов, показывающие правильность работы алгоритма определения колебательных смещений по доплеровским сигналам на основе соотношений (9).

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ДОПЛЕРОВСКОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ

На рис. 1 приведена блок-схема построенного специализированного аппаратно-программного комплекса для проведения измерений сдвиговых упругих характеристик биологических тканей на основе использования ультразвуковой доплеровской визуализации вибрационных деформаций в них.

В качестве средства визуализации структуры тканей в комплексе использован монитор компьютера. Управление работой комплекса, визуализация сигналов и измерение характеристик сдвиговой упругости тканей в выбранном объеме обеспечивается средствами специализированного программного обеспечения. Электронный блок комплекса обеспечивает ультразвуковую импульсную локацию тканей на глубину до 225 мм и обработку эхосигналов, включая нахождение квадратурных доплеровских сигналов. Средняя излучаемая мощность не превышает 100 мВт/см² при диаметре излучателя 1 см. При используемой несущей частоте 2.5 МГц и скважности 128 давление в импульсе оценивается как 0.62 МПа, а механический индекс не превышает 0.4. Электрическое питание электронного блока осуществляется от USB-порта. Электронный блок содержит модуль интерфейса, в качестве которого использован USB-модуль ввода-вывода сигналов фирмы L-Card типа E14-440.

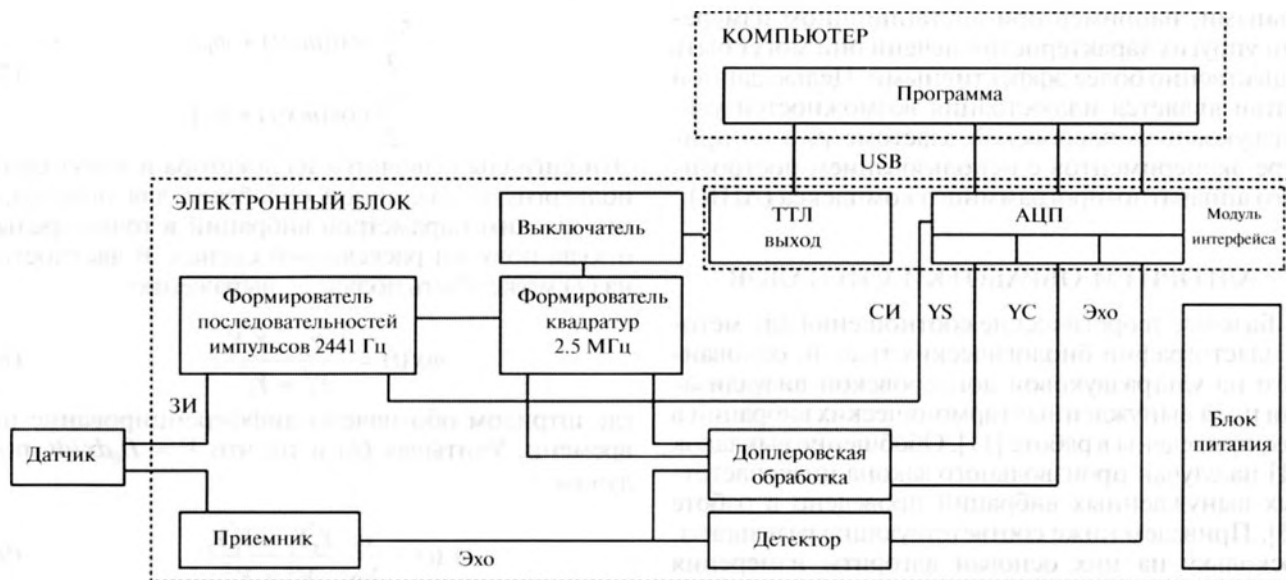


Рис. 1. Блок-схема АПК “Ультразвуковой доплеровский эластометр”.

Используется ждущий режим работы АЦП с синхронизацией запуска сбора данных по заднему фронту зондирующего импульса. Тактовая частота сбора данных 400 кГц обеспечивает пространственное разрешение вдоль луча (длину измерительного объема) 1.875 мм. Соответственно, минимальная длина сегмента, в котором может быть определена упругость тканей, составляет 3.75 мм.

Управляющая программа комплекса АПК “Ультразвуковой доплеровский эластометр” разработана для операционной среды Microsoft Windows XP/7 на базе библиотеки с открытым исходным кодом Qt 4.8 (<http://qt-project.org/>) на языке программирования C++. Для отображения графиков используется библиотека с открытым исходным кодом QWT 5.0 (<http://qwt.sourceforge.net/>). Программа разрабатывалась в кроссплатформенной свободной интегрированной среде (IDE) для разработки на C, C++ QtCreator (http://ru.wikipedia.org/wiki/Qt_Creator). Для компиляции исходного кода программы использовался свободный компилятор языка C++ MinGW (<http://ru.wikipedia.org/wiki/MinGW>). В качестве библиотеки для математических вычислений используется библиотека gsl 1.3 (<http://www.gnu.org/software/gsl/>). Драйверы и библиотеки для модуля ввода-вывода сигналов E14-440 предоставляются производителем (ЗАО “Л-Кард”) и доступны на сайте <http://www.lcard.ru/support/download>. Программа использует режим кадровый синхронизации от внешнего источника и обеспечивает работу в нескольких режимах.

Сразу после включения комплекса он переходит в режим ожидания, когда формирования зондирующих импульсов (ЗИ) и синхроимпульсов

(СИ) запуска АЦП не происходит. Этот же режим включается по окончании сбора данных, когда появляется дополнительная возможность по записанным сигналам измерить упругие характеристики тканей в выбранном сегменте. Режим визуализации эхограммы включается нажатием кнопки “Старт” в программе. В этом режиме в электронном блоке запускается формирование несущей частоты 2.5 МГц, опорных квадратур и зондирующих импульсов из восьми периодов несущей частоты. Импульсы проходят на датчик с периодом 409.6 мкс, а по их заднему фронту запускается запись 120 тактов данных с одного канала АЦП (эхо), которые отображаются на экране в виде диаграммы амплитуда эхо-сигнала–дальность. Визуализация эхограммы позволяет увидеть структуру объекта и выбрать положение датчика, в котором будет проводиться запись доплеровских сигналов и измерение упругих характеристик тканей. Режим записи доплеровских сигналов запускается нажатием в программе кнопки “Сбор данных”. В этом режиме производится чтение двух квадратурных доплеровских сигналов YS и YC, которые накапливаются в массивах YSN и YCN (N – номер такта). Накопление производится до получения 16384 значений во всех 120 массивах. Время накопления составляет 6.71 с, что дает разрешение в спектре 0.15 Гц. После окончания накопления запись останавливается и включается режим обработки данных. В окне эхограммы выбираются положения маркеров, для которых по соответствующим доплеровским сигналам по алгоритму (9) восстанавливаются временные зависимости колебательной скорости, которые отображаются в нижнем окне управляющей программы. При нажатии кнопки “Упругость” запускается процедура спектральной обра-

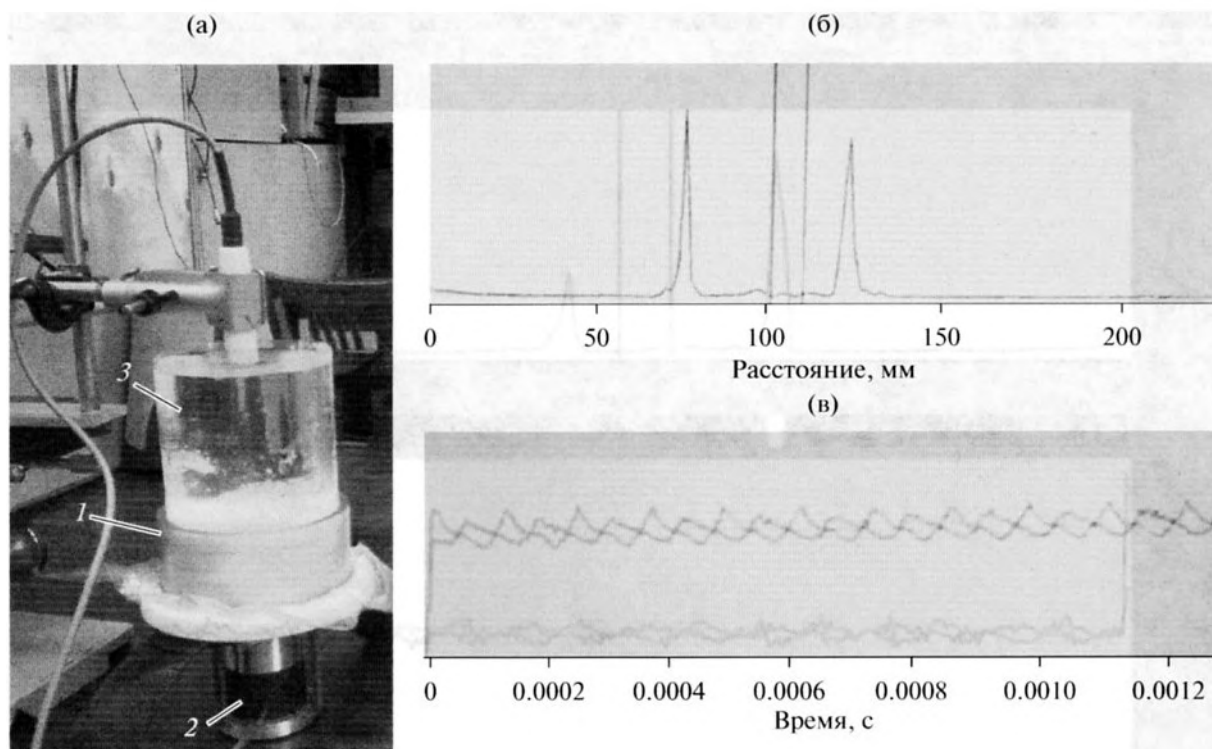


Рис. 2. Вид экспериментальной установки для доплеровской эластометрии фантома (а), эхограмма фантома (б) и сигналы вибрационной скорости в точках, отмеченных маркерами (в).

ботки массивов скоростей на двух маркерах. Результатом этой обработки является определение сдвига фаз взаимного спектра $\Delta\psi$ на частоте максимума Ω , соответствующего вибрациям в двух точках среды, находящихся на расстоянии Δx друг от друга и отмеченных маркерами. Представление

$$\Delta\psi = \Omega\Delta t = \Omega \frac{\Delta x}{c_t} \quad (10)$$

позволяет определить скорость распространения сдвиговой волны c_t в среде, а по ней рассчитать модуль сдвиговой упругости тканей μ на участке между маркерами:

$$\mu = \rho c_t^2 = \rho \left(\Omega \frac{\Delta x}{\Delta\psi} \right)^2, \quad (11)$$

где $\rho = 1000 \text{ кг/м}^3$ – плотность среды.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

В экспериментах использовалось задание вибраций с поверхности средствами миниатюрного вибратора, управляемого из компьютера. Первая серия экспериментов проведена на фантоме биоткани из желатина. Ниже приведена фотография соответствующей экспериментальной установки (рис. 2а).

Фантом 1 толщиной 50 мм в цилиндрическом пластиковом сосуде с мягким дном из полиэтиле-

новой пленки располагался на поверхности вибратора 2. Вибратор представляет собой катушку, закрепленную на упругом сильно задемпфированном подвесе в поле постоянного магнита, установленного на дне корпуса. На верхнем торце катушки закреплен акселерометр, позволяющий контролировать ее колебания, и контактный диск диаметром 25 мм, проходящий через отверстие верхней крышки вибратора, но не выступающий за ее пределы. При максимальном электрическом сигнале, подаваемом с выхода звуковой карты, вибратор обеспечивает задание вибраций амплитудой от 10 м/с² на частоте 60 Гц до 5 м/с² на частоте 200 Гц. Фантом ставился на верхнюю крышку корпуса вибратора и приводился в контакт с колеблющимся диском без существенного давления на него. Локация проводилась сверху через слой воды 3 толщиной около 75 мм. Это обеспечивало вывод фантома из ближней зоны датчика и разделение сигналов от рассеивателей внутри фантома и сигналов, переотраженных от его поверхностей. На рис. 2б приведена эхограмма из окна управляющей программы, где по горизонтали отложено расстояние от датчика, по вертикали – амплитуда эхо-сигнала. Пики на кривой соответствуют верхней и нижней границам фантома. Маркеры установлены примерно на его середине. На рис. 2в приведены восстановленные по доплеровским сигналам зависимости от

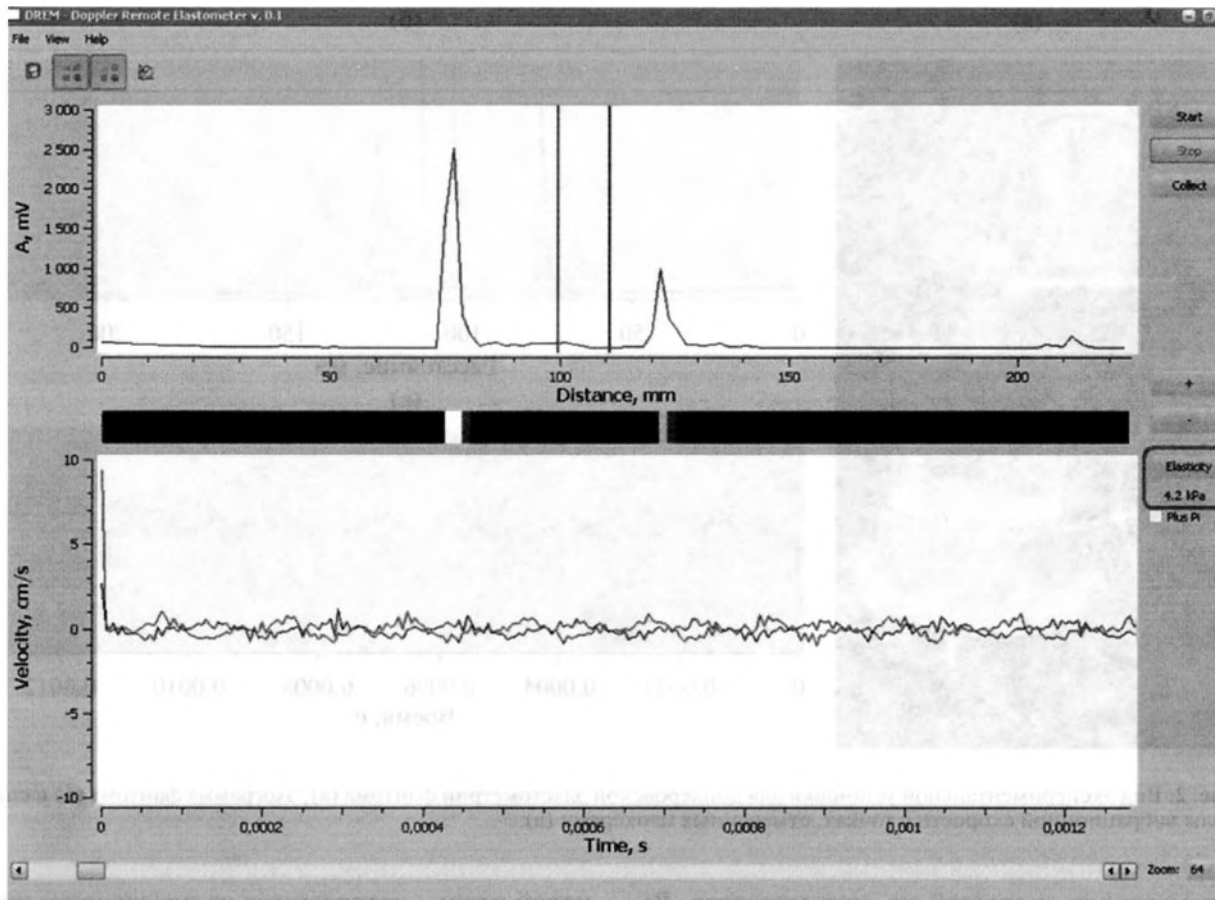


Рис. 3. Окно управляющей программы АПК “Ультразвуковой доплеровский эластометр” при задании в фантоме вибраций на частоте 80 Гц.

времени вибрационных скоростей в точках фантома, отмеченных маркерами.

На рис. 3 приведено окно управляющей программы, соответствующее заданию вибраций на частоте 80 Гц амплитудой 50 мкм. Результат дистанционных измерений упругости фантома в сегменте между маркерами приведен справа от нижнего окна (выделен рамкой). Аналогичная картина наблюдается при задании вибраций на частоте 100 Гц амплитудой 26 мкм. Значения модуля сдвига, измеренные в двух независимых тестах с заданием вибраций на разных частотах, оказались достаточно близкими – соответственно 4.2 и 3.6 кПа. Зашумленность кривых вибрационной скорости показывает, что вибрационные сигналы слабы, и можно ожидать, что разброс результатов измерений будет меньше, если использовать более сильные сигналы вибраций, но проверить это не позволяют возможности использованного вибратора. Тем не менее, полученные результаты хорошо совпадают с данными независимых прямых контактных измерений динамического модуля сдвига фантома методом вдавливания колеблющегося

индентора (средствами АПК “Механонейромиограф” [16]), которые дали значение 3.6 кПа.

Вторая серия измерений проведена на печени человека в условиях *in vivo*. Тот же миниатюрный вибратор крепился ремнем на поясе испытуемого-добровольца на правой срединно-подмышечной линии, непосредственно под нижним ребром и создавал вибрации перпендикулярно поверхности тела, уходящие вдоль оси в область печени. Испытуемый сидел на стуле с поднятой вверх правой рукой. Оператор удерживал ультразвуковой датчик в руке и поджимал его к телу испытуемого в область межреберья выше вибратора в непосредственной близости от его корпуса (на расстоянии около 2 см от вибрирующего диска). При выключенных вибрациях варьировался наклон датчика вблизи оси, параллельной оси задаваемых вибраций, пока на экране монитора не находилась эхограмма, на которой была видна задняя граница печени. Положение ультразвукового датчика фиксировалось, включались вибрации на частоте 100 Гц амплитудой 26 мкм, испытуемый задерживал дыхание, и запускалась запись в компьютер доплеровских сигналов длительностью 6.71 с.

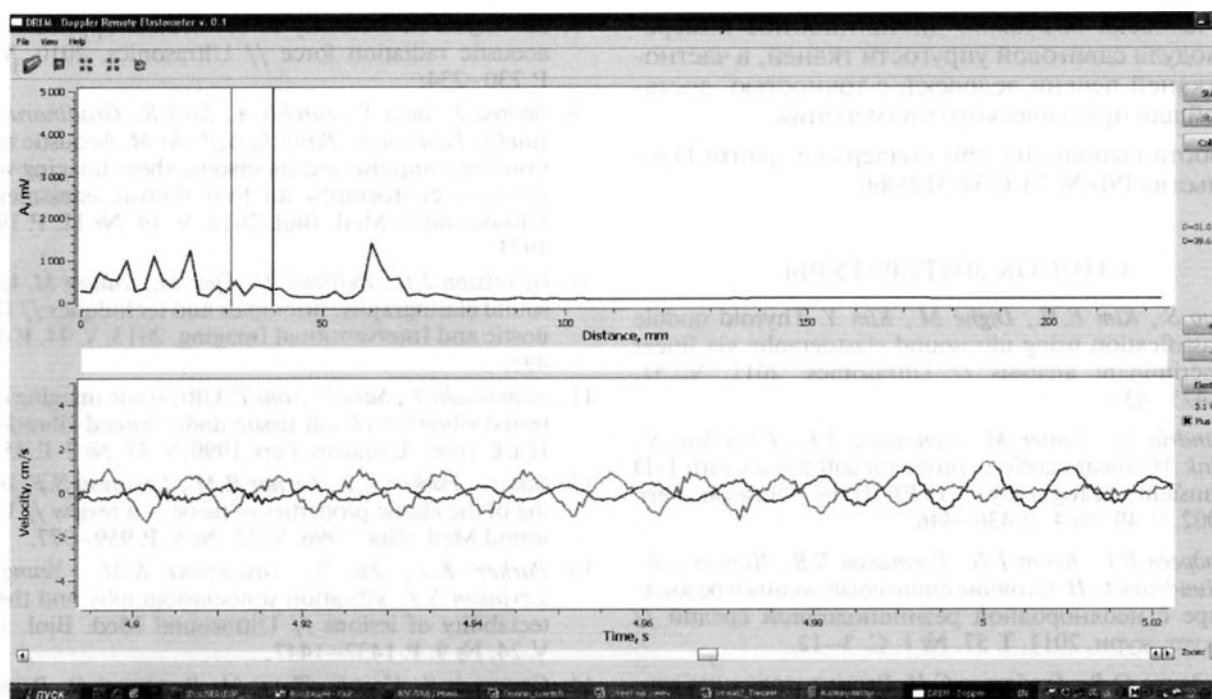


Рис. 4. Окно управляющей программы АПК “Ультразвуковой доплеровский эластометр” при задании вибраций на частоте 100 Гц в печени человека.

Пример полученных результатов приведен на рис. 4. Здесь в верхнем окне пик эхограммы на расстоянии 60 мм от датчика соответствует задней границе печени, области расстояний до 25 мм соответствуют поверхностные мышечно-жировые слои, а области 25–58 мм соответствуют ткани печени. Маркеры установлены в средней области печени на расстояниях 31 и 40 мм. В нижнем окне видны четкие вибрационные сигналы, получаемые из соответствующих маркерам измерительных объемов. Регистрируемые амплитуды вибрационной скорости составляют примерно 0.5 см/с, что на частоте 100 Гц соответствует амплитуде смещений 8 мкм. Вычисленные значения упругости во всех сегментах печени вдоль трассы зондирования приведены в таблице. Эти величины хорошо соответствуют упругости печени в норме, верхняя граница которой по данным [9] составляет 7.1 кПа. Разброс результатов измерений составляет 0.33 кПа, т.е. 9.2%.

Для оценки разброса результатов измерения модуля упругости печени методом дистанционной доплеровской эластометрии от одного измерения к другому проведены дополнительные эксперименты. А именно, проведено 10 независимых уста-

новок ультразвукового датчика и 10 соответствующих записей сигналов. По результатам обработки в фиксированном сегменте печени на расстоянии 41.25 мм от датчика установлено среднее значение модуля упругости 2.9 кПа. Значение стандартного отклонения в серии составило 0.9 кПа (т.е. коэффициент вариации 30.2%). Медианное значение модуля упругости и интерквартильный размах, использование которых принято в методике исследования печени средствами Фиброскана, составили 2.7 и 0.74 кПа (27.7%). Таким образом, получаемые результаты вполне сопоставимы с результатами измерений средствами Фиброскана, где критерием надежности принимается получение интерквартильного размаха менее 25%. Основной причиной разбросов, по-видимому, является неточность фиксации исследуемого сегмента в тканях за счет неточности установки и ориентации ультразвукового датчика, удерживаемого в руке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе использования ультразвукового доплеровского способа регистрации вынужденных вибрационных смещений в глубине

Упругость печени вдоль трассы зондирования

| | | | | | | | | | |
|--------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| x, мм | 26.25 | 30.0 | 33.75 | 37.5 | 41.25 | 45.0 | 48.75 | 52.5 | 56.26 |
| E, кПа | 3.93 | 3.96 | 3.33 | 3.89 | 3.56 | 3.69 | 3.92 | 3.21 | 3.12 |

тела человека возможно дистанционное измерение модуля сдвиговой упругости тканей, в частности, тканей печени человека, с точностью, достаточной для практического применения.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ № 11.G34.31.0066.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luo S., Kim E.H., Dighe M., Kim Y. Thyroid nodule classification using ultrasound elastography via linear discriminant analysis // *Ultrasonics*. 2011. V. 51. P. 425–431.
2. Sandrin L., Tanter M., Gennisson J.L., Catheline S., Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography // *IEEE Trans. Ultrason. Ferr.* 2002. V. 49. № 4. P. 436–446.
3. Андреев В.Г., Крив Т.Б., Костиков В.В., Шанин А.В., Шиндерук С.И. Стоячие сдвиговые волны в резонаторе с неоднородной резиноподобной средой // *Акуст. журн.* 2011. Т. 57. № 1. С. 3–12.
4. Руденко О.В., Гурбатов С.Н. Распространение шумовых сигналов в мягких биологических тканях // *Акуст. журн.* 2012. Т. 58. № 2. С. 275–277.
5. Руденко О.В., Гурбатов С.Н., Дёмин И.Ю. Нелинейные шумовые волны в мягких биологических тканях // *Акуст. журн.* 2013. Т. 59. № 5. С. 630–635.
6. Bercoff J., Tanter M., Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping // *IEEE Trans. Ultrason. Ferr.* 2004. V. 51. № 4. P. 396–409.
7. Dumont D., Dahl J., Miller E., Allen J., Fahey B., Trahey G. Lower limb vascular imaging with acoustic radiation force elastography: demonstration of in vivo feasibility // *IEEE Trans. Ultrason. Ferr.* 2009. V. 56. № 5. P. 931–944.
8. Sarvazyan A. Diversity of biomedical applications of acoustic radiation force // *Ultrasonics*. 2010. V. 50. P. 230–234.
9. Sporea I., Bota S., Jurchis A., Sirli R., Gradinaru-Tascau O., Popescu A., Ratiu I., Szilaski M. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment // *Ultrasound in Med. Biol.* 2013. V. 39. № 11. P. 1933–1941.
10. Gennisson J.L., Defieux T., Fink M., Tanter M. Ultrasound elastography: principals and techniques // *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013. V. 94. P. 487–495.
11. Yamakoshi Y., Sato J., Sato T. Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration // *IEEE Trans. Ultrason. Ferr.* 1990. V. 37. № 2. P. 45–53.
12. Gao L., Parker K.J., Lerner R.M., Levinson S.F. Imaging of the elastic properties of tissue – a review // *Ultrasound Med. Biol.* 1996. V. 22. № 8. P. 959–977.
13. Parker K.J., Fu D., Graceswki S.M., Yeung F., Levinson S.F. Vibration sonoelastography and the detectability of lesions // *Ultrasound Med. Biol.* 1998. V. 24. № 9. P. 1437–1447.
14. Castaneda B., Hoyt K., Zhang M., Pasternack D., Baxter L., Nigwekar P., di Sant'Agnese A., Joseph J., Stang J., Rubens D.J., Parker K.J. Prostate cancer detection based on three dimensional sonoelastography / 2007 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings. New York City, USA. 28–31 October 2007. P. 1353–1356.
15. Тиманин Е.М., Ерёмин Е.В. Ультразвуковая доплеровская визуализация вынужденных вибрационных смещений в фантомах биоткани / Сб. науч. тр.: Методы акустической диагностики неоднородных сред. Н. Новгород: ИПФ РАН, 2002. С. 247–258.
16. Тиманин Е.М., Ерёмин Е.В., Густов А.В., Устимкина М.А. Об информативности методов компьютерной механейромиографии // *Технологии живых систем*. 2008. Т. 5. № 5–6. С. 82–86.