
АКУСТИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ.
БИОМЕДИЦИНСКАЯ АКУСТИКА

УДК 534.292

ДВИЖЕНИЕ ГРУППЫ ЖЕСТКИХ МИКРОЧАСТИЦ В ВЯЗКОУПРУГОЙ СРЕДЕ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АКУСТИЧЕСКОЙ РАДИАЦИОННОЙ СИЛЫ

© 2014 г. В. Г. Андреев*, **, А. В. Шанин*, **, И. Ю. Дёмин**

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Физический факультет
119991 ГСП-1, Москва, Ленинские горы
E-mail: andreev@acs366.phys.msu.ru

**Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603950 Н. Новгород, пр. Гагарина 23

Поступила в редакцию 16.06.2014 г.

Теоретически и экспериментально обосновывается метод обнаружения микрокальцификатов в ткани молочной железы. Соли кальция откладываются в мягких тканях, чаще всего образуя кластеры из отдельных микрочастиц. Изучается движение твердых микрочастиц, распределенных в вязкоупругой среде. Смещение частиц вызывается радиационной силой, возникающей вследствие рассеяния и поглощения энергии ультразвукового пучка, сфокусированного в область с частицами. Радиационная сила действует в течение 200 мкс, после чего среда с распределенными частицами релаксирует в исходное состояние. Движение среды вместе с частицами измеряется кросс-корреляционным методом с использованием коротких зондирующих импульсов, следующих с частотой 5 кГц. Наличие твердых микрочастиц приводит к изменению характера движения среды после импульсного ультразвукового воздействия. Амплитуда и длительность смещений возрастают по сравнению с однородной средой, при этом сам характер движений значительно усложняется.

Ключевые слова: микрокальцификаты, ультразвуковая диагностика, радиационная сила, мягкие биологические ткани.

DOI: 10.7868/S032079191406001X

ВВЕДЕНИЕ

Микрокальцификаты (минеральные отложения в виде микрокристаллов) являются диагностическим признаком развития злокачественной опухоли в молочной железе [1]. В настоящее время маммография является “золотым стандартом” для обнаружения микрокальцификатов. Микрокальцификаты выглядят на маммограмме как белые точки с размерами порядка миллиметра, распределенные в области 1–2 см. При различных патологических изменениях тканей встречаются разные типы отложений. Существует классификация [2], согласно которой проводится разделение микрокальцификатов на три категории: доброкачественные, злокачественные и имеющие неоднозначные свойства, вызывающие подозрение на злокачественность. При определении типа кальцификата исследуют такие характеристики отложений, как морфология, размер, количество и распределение частиц, а также изменчивость образований. Как правило, морфологические признаки являются наиболее важными при диагностике. Злокачественные кальцификаты обычно гетерогенные или плеоморфные, имеют неправильную форму и неровные края, могут иметь грани напоподобие кристаллов соли, отличаются по форме и

размеру. При этом размер отдельной частицы, как правило, не превышает 200–300 мкм. Частицы могут представлять собой линейные структуры или иметь линейное ветвление, встречается стержневая или V-образная форма. Такие кальцификаты образуют кластеры, бывают распределены линейно или сегментарно.

Стандартная аппаратура ультразвуковой диагностики, имеющая значительное преимущество перед лучевыми методами в плане безопасности, неэффективна в обнаружении микрокальцификатов. Это связано с малыми размерами твердых микрочастиц, в результате чего отраженные от них сигналы трудно обнаружить на фоне мелкоструктурной неоднородности ультразвукового изображения, вызванной спеклами. Наиболее часто для обнаружения и визуализации микрокальцификатов используют специальные адаптивные фильтры [3], позволяющие выделять яркие точки от микрокальцификатов размером в несколько пикселей на фоне спекловой структуры. Эти фильтры хорошо зарекомендовали себя при визуализации достаточно больших скоплений микрокальцификатов, однако для обнаружения небольших скоплений и отдельных микрочастиц (что важно для ранней диагностики рака) такие фильтры неэффективны. В работе [4] предлагается

проводить статистический анализ спекловой картины и вычислять спекл-фактор как отношение вариации интенсивности к квадрату средней интенсивности ультразвукового изображения. Выставляя пороговое значение для этого параметра и используя тот факт, что изображение микрокальцификата в несколько раз ярче среднего спеклового фона, можно обнаруживать яркие точки размером в несколько пикселей. Метод работает в областях с малой эхогенностью, в то время как в сильно неоднородных областях с большой эхогенностью его эффективность мала.

Настоящая работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию нового метода выявления микрокальцификатов в молочной железе, основанного на изменении характера движения среды с твердыми микрочастицами при воздействии на среду достаточно длительным (порядка сотен микросекунд) акустическим импульсом. Такой импульс создает радиационную силу, пиковое значение которой максимально в области частиц. Движение среды в этом случае имеет достаточно сложный характер и определяется смещением как отдельных частиц, так и самой среды.

Следует отметить рост числа работ по изучению воздействия акустической радиационной силы на твердые микрочастицы в жидкостях и гелеобразных средах [5–8]. Это направление исследований напрямую связано с развитием новых методов создания биочипов и формирования сложных клеточных структур типа биологической ткани. В частности, предлагается использовать радиационное давление для создания упорядоченных структур как на поверхности образца, так и в объеме [7, 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЙ

В качестве фантомов мягких тканей использовались образцы, изготовленные из желатина (5%) и крахмала (4%). Для обеспечения уровня спеклов, характерного для мягких тканей, в композицию добавлялся зубной порошок (0.2%). При изготовлении образцов тщательно следили, чтобы в объем не попадали пузырьки воздуха. Композиция заливалась в пластиковые емкости и охлаждалась сначала на воздухе, а затем в холодильнике. Часть раствора заливалась в отдельную емкость, где проводилось измерение статического сдвигового модуля по вдавливанию жесткого шарика. Параметры фантома: сдвиговый модуль $\mu = 2.4 \pm 0.1$ кПа, коэффициент сдвиговой вязкости $\eta = 0.3 \pm 0.1$ Па с, плотность $\rho = 1$ г/см³. Микрокальцификаты имитировались пластиковыми сферическими частицами с плотностью $\rho_s = 2.5$ г/см³. При изучении движения отдельной частицы фантом создавался в два этапа. Сначала на дно пластиковой емкости высотой 65 мм зали-

вался слой раствора желатина толщиной 25 мм. Когда слой частично загустевал, на его поверхность укладывалась сферическая частица, после чего емкость заполнялась на высоту 30–35 мм над поверхностью слоя. В экспериментах использовались частицы диаметром 1.45 и 0.75 мм. Для создания области с группой частиц в исходный желатиновый раствор добавлялись частицы диаметром 0.75 мм в таком количестве, чтобы получить заданную концентрацию. Раствор тщательно перемешивался и заливался в пробирку диаметром 15 мм, где он полимеризовался при периодическом переворачивании пробирки. В результате получались желатиновые столбики с равномерно распределенными частицами. Рабочая концентрация частиц 120 ± 10 см⁻³, что соответствовало среднему расстоянию между частицами 2 мм. Фантом с группой частиц изготавливался также в два этапа, только вместо отдельных частиц использовался предварительно изготовленный желатиновый столбик с шариками. Высота столбика выбиралась в пределах 10–25 мм. Сначала на дно пластиковой емкости заливался слой раствора желатина толщиной 30 мм. При этом по центру емкости располагался металлический цилиндр диаметром 16 мм, основание которого находилось на высоте 20 мм от дна емкости. После застывания слоя желатина цилиндр вынимался, и в полученную цилиндрическую полость вставлялся желатиновый столбик с частицами. Затем пластиковая емкость заполнялась на высоту 30–35 мм над поверхностью слоя.

Измерения проводились с использованием ультразвуковой диагностической системы Verasonics с открытой архитектурой. Система позволяет программным образом формировать излучаемые импульсы и обеспечивает доступ к принимаемым высокочастотным сигналам. Программирование системы производится в среде MatLAB. Система имеет дополнительный блок питания, позволяющий генерировать импульсы произвольной длительности и повышенной мощности, что также отличает ее от стандартной системы ультразвуковой диагностики. В работе использовался стандартный многоэлементный датчик L7-4, показанный на рис. 1а, с параметрами: число элементов 128, размер элемента 7×0.283 мм, расстояние между соседними элементами 0.025 мм.

Фокусировка пучка в плоскости изображения (YZ) осуществлялась электронным образом путем возбуждения элементов датчика с заданными временными задержками. Фокусировка в перпендикулярной плоскости (XZ) осуществляется акустической линзой с фокусным расстоянием 40 мм. На рис. 2 показано распределение интенсивности поля датчика L7-4 в воде в фокальной плоскости (XZ) и продольной плоскости (YZ) при фокусировке в точку на расстоянии 30 мм от поверхности датчика. Измерения проводились в

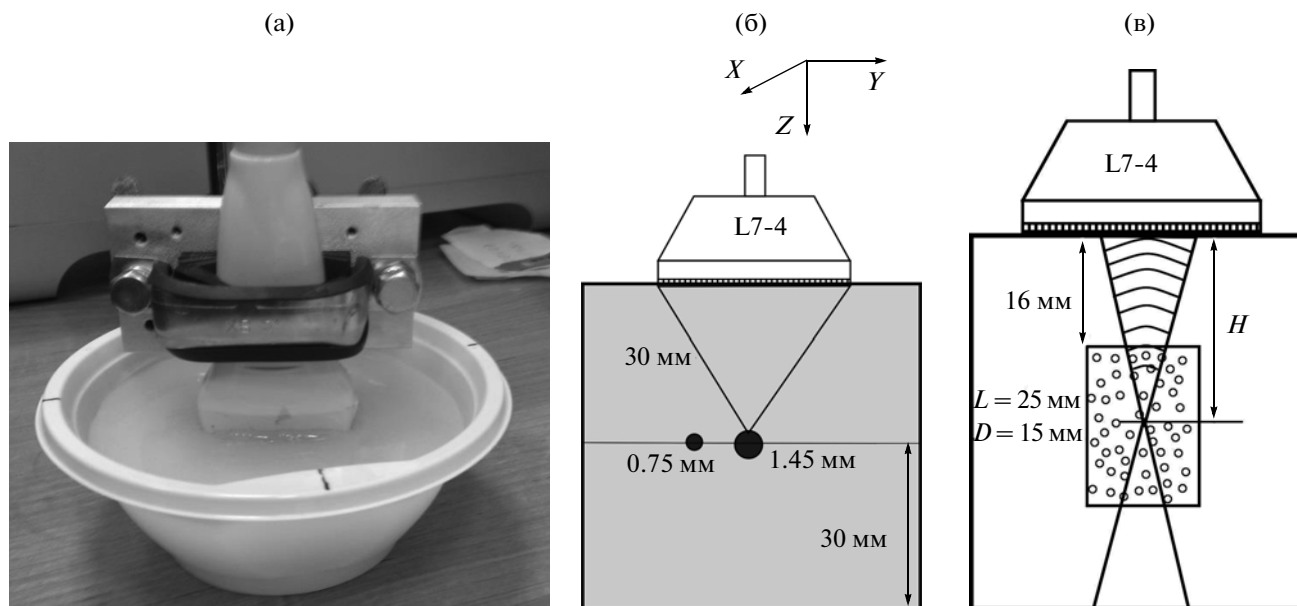


Рис. 1. (а) Общий вид желатинового фантома с установленным многоэлементным датчиком L7-4. (б) Геометрия расположения одиночных пластиковых сферических частиц диаметром 0.75 и 1.45 мм в желатиновом фантоме. (в) Схема измерений с группой сферических частиц диаметром 0.75 мм.

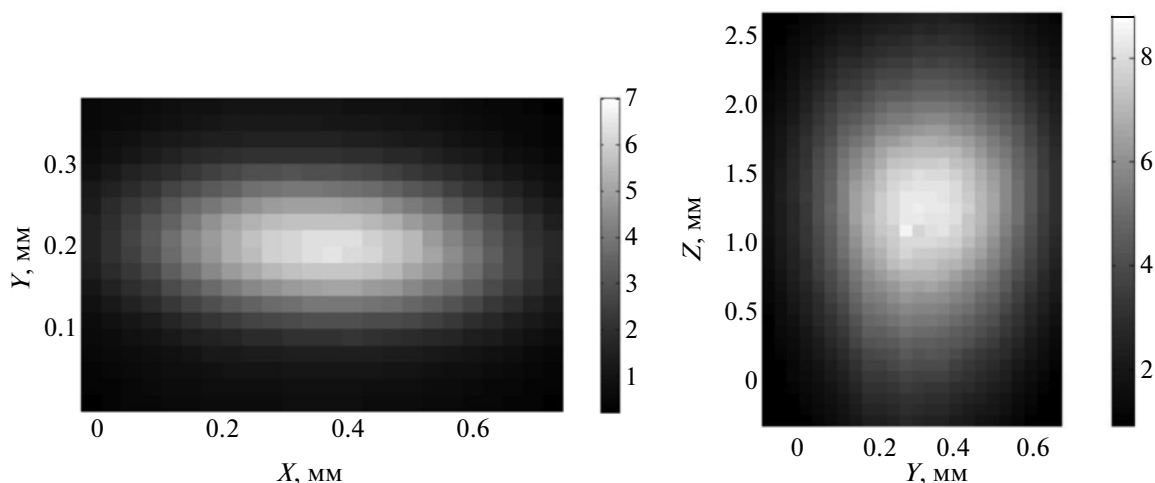


Рис. 2. Распределение интенсивности поля датчика L7-4 в воде в фокальной плоскости (XY) и плоскости (YZ) при фокусировке в точку на расстоянии 30 мм от поверхности датчика.

бассейне, заполненном деионизированной водой, с использованием трехкоординатной системы позиционирования. Давление измерялось игольчатым гидрофоном с размером чувствительного элемента 40 мкм (Precision Acoustics). Сканирование поля проводилось с шагом 80 мкм. Фокальная область имеет размеры по уровню половинной интенсивности 1.8, 0.4, и 2.2 мм соответственно вдоль осей X , Y и Z .

Измерения смещений как отдельных частиц, так и среды в целом, проводились следующим образом. На поверхность фантома со слоем ультра-

звукового геля устанавливался многоэлементный датчик L7-4 (рис. 1а). На частоте 5 МГц строилось ультразвуковое изображение (В-скан) области фантома, где находились объекты. Определялись координаты объекта (например, частицы) в плоскости изображения, и в эту точку фокусировался ультразвуковой пучок (рис. 1б). Чтобы обеспечить сравнимость результатов измерений с частицами разного диаметра, обе частицы заливались в одинаковых условиях, располагались на одинаковой глубине и на расстоянии 15 мм друг от друга. Выбранного расстояния (15 мм) между частицами было достаточно, чтобы избежать взаимного вли-

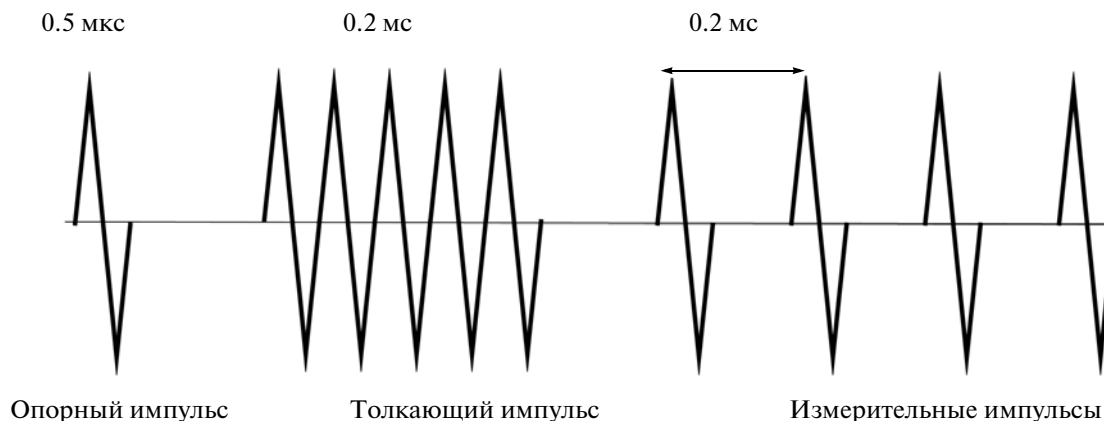


Рис. 3. Временная диаграмма импульсов при возбуждении и регистрации смещений среды и частиц.

жения на их движение вследствие генерации сдвиговых волн.

Предварительно в среду посылалась плоская волна (опорный импульс на рис. 3), сформированная излучением всех элементов одновременно без временных задержек, и записывалось изображение области среды в отсутствие движений вместе со спекловой структурой. Длительность опорного и измерительных импульсов составляла 0.5 мкс, что соответствовало двум–трем периодам излучаемой волны. Толкающий импульс длительностью 0.2 мс создает радиационное давление в среде и вызывает смещение среды и находящихся в ней объектов. Максимальные смещения возникают в области фокальной перетяжки [9, 10], где интенсивность ультразвукового пучка максимальна. Объемная плотность радиационной силы в однородной вязкоупругой среде определяется интенсивностью волны I , скоростью звука c и коэффициентом поглощения звука α : $F = 2\alpha I/c$. Возникающие механические напряжения вызывают генерацию сдвиговой волны, которая распространяется со скоростью $c_t = \sqrt{\mu/\rho}$. Радиационная сила, действующая на жесткую частицу, определяется интенсивностью ультразвуковой волны на поверхности частицы [11]. При заданной амплитуде падающей волны величина силы зависит от безразмерного параметра ka (k – волновое число, a – радиус частицы) и значения акустического импеданса частицы $\rho_s c_s$ (c_s – скорость звука в частице).

Рассмотрим движение твердой сферической частицы радиусом a и плотностью ρ в несжимаемой вязкоупругой среде, характеризуемой сдвиговым модулем μ и коэффициентом сдвиговой вязкости η . Радиационная сила действует на частицу импульсно с амплитудой F_0 в течение времени длительности импульса t_0 . Закон движения частицы, наряду с радиационной силой, определяют сила сопротивления среды, аналогичная силе Стокса в жидкости и пропорциональная ско-

рости частицы, сила, связанная с упругой реакцией среды, вызывающая генерацию и излучение сдвиговых волн, а также сила, вызывающая движение среды вместе со сферой, обуславливающая эффект присоединенной массы. Смещение частицы с учетом указанных эффектов получено в работе [12]:

$$U(t) = -\frac{iF_0}{12\pi^2 a} \times \int_{-\infty}^{\infty} \frac{(e^{i\omega t_0} - 1)e^{i\omega t}}{\omega(\mu - i\omega\eta)(1 - ika - k^2 a^2 (1 + 2\beta)/9)} d\omega, \quad (1)$$

где $\beta = \rho_s/\rho$ – плотность сферической частицы, нормированной на плотность среды, ω – циклическая частота, $k = \omega\sqrt{\rho/(\mu - i\omega\eta)}$ – комплексное волновое число.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При фокусировке на сферическую частицу происходит рассеяние ультразвуковой волны и создается радиационная сила, которая смещает частицу от исходного положения. После окончания действия импульса частица еще некоторое время движется по инерции, а затем возвращается в исходное положение, совершая одно колебание (рис. 4). Результаты измерений, показанные одинаковыми символами на рис. 4, выполнялись при одной и той же интенсивности ультразвука. Теоретические значения смещений вычислены с учетом параметров желатинового образца. Точное значение интенсивности в фантоме нам было неизвестно ввиду достаточно сильного рассеяния на микрочастицах порошка, создающих спекл. Поэтому значение радиационной силы на графиках, приведенных на рис. 4, подбиралось при вычислениях так, чтобы добиться максимального совпадения с результатами измерений (минимизировалось среднеквадратичное отклонение). Полный цикл движения частицы составляет 1.5–2 мс, что значительно больше длительности толкающе-

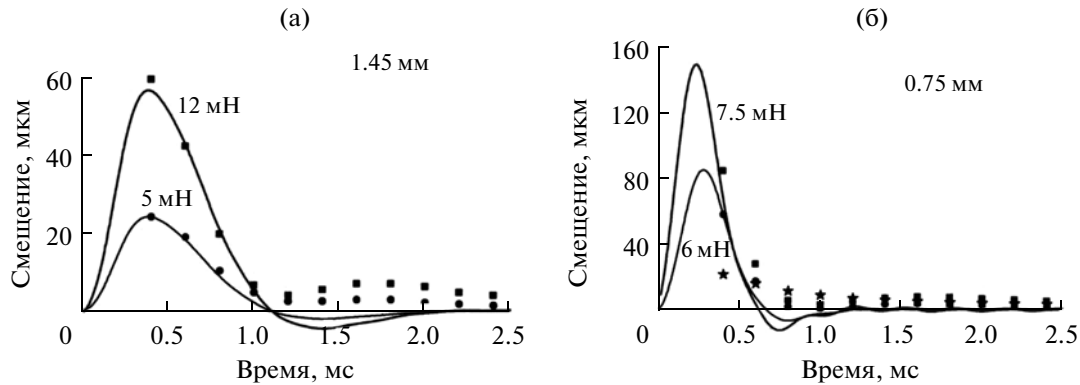


Рис. 4. Смещение сферических частиц диаметром 1.45 мм (а) и 0.75 мм (б) в желатиновом фантоме при действии ультразвука различной интенсивности. Длительность импульса 0.2 мс. Символами показаны результаты измерений, линиями — результаты расчетов. Числа у кривых соответствуют значениям радиационной силы, использованным при расчетах. Звездочками показано измеренное смещение однородной среды при максимальной интенсивности.

го импульса (0.2 мс). Смещения, создаваемые в однородной среде (показаны звездочками на рис. 4б) за счет объемного поглощения импульса ультразвуковой волны, в несколько раз меньше, чем смещения частиц. При измерениях в однородной среде импульс длительностью 0.2 мс фокусировался в точку на глубине 30 мм, и измерялось смещение среды в данной точке от времени. Интенсивность ультразвука при этом была максимальной и в два раза превышала значения, при которых были получены максимальные смещения частиц.

Изучение движения среды с распределенными в ней сферическими частицами проводилось с использованием фантома, показанного на рис. 1в. Ультразвуковой пучок фокусировался в область цилиндрической вставки с частицами, при этом в пучок попадали частицы, которые смещались в зависимости от локальной интенсивности ультразвука. При фокусировке импульса в группу частиц движение среды имеет сложный характер. Часть пучка рассеивается на частицах, и в этих местах возникают локальные максимумы смещений. При попадании пучка в частицу ей передается почти удвоенный импульс, переносимый пучком, и радиационная сила значительно возрастает по сравнению со случаем распространения пучка в среде без частиц. Соответственно возрастает и регистрируемое смещение. Ситуация осложняется тем, что алгоритм, используемый для построения ультразвукового изображения, неидеален, и каждая точка пространства отображается в некоторую область. Из-за этого каждая отдельная частица выглядит на изображении не как локализованный объект, а как размытая область. В эксперименте, результаты которого представлены на рис. 5, 6, жесткая частица находилась на глубине 21 мм. Смещения, зарегистрированные на указанной глубине, в несколько раз превышают значения, наблюдаемые в области фокусировки (27 мм). Есть также небольшой максимум смещений на глубине

19 мм вблизи границы цилиндра с частицами. Там могли присутствовать микропузырьки, оставшиеся при заливке цилиндра. Микропузырьки хорошо отражают ультразвук, поэтому радиационная сила локально возрастает, что приводит к наблюдаемому росту смещений.

Наличие нескольких источников сдвиговых волн вызывает сложную интерференционную картину в среде с частицами, поэтому смещения в различных точках могут иметь локальные максимумы, чего никогда не наблюдается в одно-

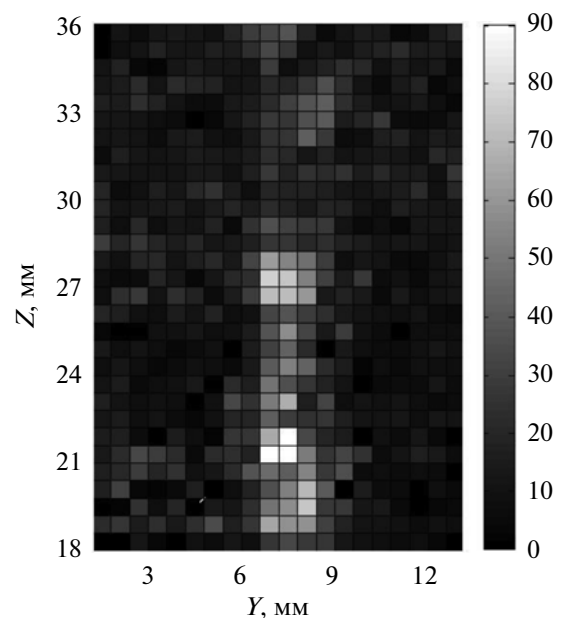


Рис. 5. Распределение смещений (в микронах) в среде с распределенными частицами диаметром 0.75 мм через 0.2 мс после окончания толкающего импульса. Пучок фокусировался в точку с координатами ($Z = 27$ мм, $Y = 7.5$ мм), граница цилиндрической вставки с частицами находилась на глубине 18 мм. Акустический датчик находился на отметке $Z = 0$ (внизу рисунка).

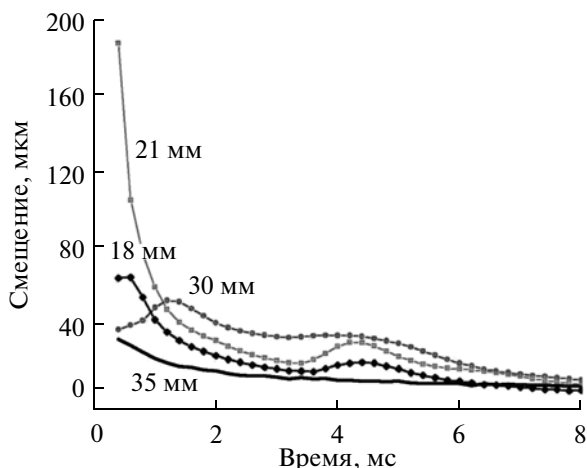


Рис. 6. Зависимости смещений в среде с распределенными сферическими частицами диаметром 0.75 мм от времени, измеренные в точках на различных расстояниях от поверхности датчика. Числа у кривых соответствуют расстоянию точек от поверхности в миллиметрах. Пучок фокусировался в точку на глубине $Z = 27$ мм на оси цилиндра ($Y = 7.5$ мм), граница вставки с частицами находилась на глубине 18 мм. Сплошной линией показано смещение на глубине 35 мм в однородной среде при фокусировке в точку $Z = 27$ мм вне цилиндра ($Y = 20$ мм).

родной среде. Зависимость от времени смещений, измеренных на различных расстояниях от поверхности датчика в среде со сферическими частицами диаметром 0.75 мм, показана на рис. 6. Для сравнения сплошной линией показана релаксация смещения однородной среды на глубине 35 мм при фокусировке в точку на той же самой глубине 27 мм, но расположенную в стороне от цилиндра с частицами ($Y = 20$ мм). Движение среды с частицами продолжается несколько миллисекунд, при этом могут наблюдаться локальные максимумы, связанные с приходом в данную точку сдвиговых волн, вызванных значительными смещениями близлежащих частиц.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

По результатам проведенных исследований предлагается следующий метод диагностики микрокальцификатов. Радиолог получает ультразвуковое изображение молочной железы и отмечает на нем места, которые необходимо проверить на наличие микрокальцификатов. В эти области посылаются ультразвуковые импульсы длительности порядка 100 мкс и максимальной интенсивности, но не превышающей предельно допустимые уровни. Импульсы создают радиационное давление в указанной области, после чего фиксируется движение среды в выделенной области. В частности, измеряется амплитуда смещений и их зависимость от времени. Одновременно в область здоровой ткани посылается аналогичный импульс,

создающий смещения на такой же глубине, что и в первом случае. Производится сравнение получаемых релаксационных зависимостей смещений и их амплитуд. Обнаружение амплитуд смещений, в несколько раз превышающих значения, полученные в здоровой ткани, а также наличие на релаксационной кривой локальных максимумов, дают основания для диагностики в выбранной области микрокальцификатов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 12-02-00114-а и гранта Правительства РФ № 11.G34.31.0066.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Picca D.A., Paredes E.S. Calcifications in the breast: a radiologic perspective // *Applied Radiology*. 2003. V. 32. № 9. P. 29–37.
2. Tse G.M., Tan P.-H., Pang A.L.M., Tang A.P.Y., Cheung H.S. Calcification in breast lesions: pathologists' perspective // *J. Clin. Pathol.* 2008. V. 61. P. 145–151.
3. Takeaki Kurita. Clinical usefulness and future prospects of micropure // *Medical review*. URL: http://www.toshiba-medical.co.jp/tmd/english/library/pdf/TMR-0808-1_MicroPure.pdf (дата обращения 01.07.2014).
4. Shankar P.M. A statistical model for the ultrasonic backscattered echo from tissue containing microcalcifications // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*. 2013. V. 60. № 5. P. 932–942.
5. Лебедев-Степанов П.В., Руденко О.В. Акустические течения в слое жидкости на вибрирующей подложке // *Акуст. журн.* 2013. Т. 59. № 6. С. 693–697.
6. Gusev V.A., Rudenko O.V. The field of radiative forces and the acoustic streaming in a liquid layer on a solid half-space // *Acoust. Phys.* 2010. V. 56. № 6. P. 861–870.
7. Rudenko O.V., Lebedev-Stepanov P.V., Gusev V.A., Korobov A.I., Korshak B.A., Odina N.I., Izosimova M.Yu., Molchanov S.P., Alfimov M.V. Control of the self-assembly processes in a droplet of a colloidal solution by an acoustic field // *Acoust. Phys.* 2010. V. 56. № 6. P. 935–941.
8. Bernassau A.L., MacPherson P.G., Beeley J., Drinkwater B.W., Cumming D.R. Patterning of microspheres and microbubbles in an acoustic tweezers // *Biomed. Microdevices*. 2013. V. 15. № 2. P. 289–297.
9. Sarvazyan A.P., Rudenko O.V., Swanson S.D., Fowlkes J.B., Emelianov S.Y. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics // *Ultrasound in Med. Biol.* 1998. V. 24. № 9. P. 1419–1435.
10. Андреев В.Г., Дмитриев В.Н., Пищальников Ю.А., Руденко О.В., Сапожников О.А., Сарвазян А.П. Наблюдение сдвиговой волны, возбужденной с помощью фокусированного ультразвука в резиноподобной среде // *Акуст. журн.* 1997. Т. 43. № 2. С. 123–128.
11. Sapozhnikov O.A., Bailey M.R. Radiation force of an arbitrary acoustic beam on an elastic sphere in a fluid // *J. Acoust. Soc. Am.* 2013. V. 133. № 2. P. 661–676.
12. Aglyamov S.R., Karpouk A.B., Ilinskii Yu.A., Zabolotskaya E.A., Emelianov S.Y. Motion of a solid sphere in a viscoelastic medium in response to applied acoustic radiation force: theoretical analysis and experimental verification // *J. Acoust. Soc. Am.* 2007. V. 122. № 4. P. 1927–1936.