

XXV SEMINARIO DE INGENIERÍA BIOMÉDICA

"Instrumentación elastográfica acústica
y ultrasonográfica para tejidos blandos
con aplicaciones en rehabilitación y
screening respectivamente"

Lic. Gustavo Grinspan
15 de marzo de 2016

EQUIPO DE TRABAJO:

- **Dr. Nicolás Benech**

Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Inst. de Física, Facultad de Ciencias.

- **Ing. Sofía Aguiar**

Instituto de Ensayo de Materiales, Facultad de Ingeniería.

- **Lic. Gustavo Grinspan**

Sección Biofísica, Inst. de Biología, Facultad de Ciencias, UdelaR.

Dpto. de Ing. Biológica, Centro Universitario de Paysandú, UdelaR.

¿Qué es la ELASTICIDAD o módulo de Young “E”?

- Propiedad constitutiva que caracteriza el comportamiento de un material elástico según la dirección en la que se aplica una fuerza.
- Materiales duros poseen un módulo de Young más alto que los materiales blandos.

¿Porqué es importante la medida de la ELASTICIDAD?

- Parámetro que permite caracterizar mecánica y estructuralmente los materiales.
- En el caso de los tejidos biológicos blandos:
 - *brinda información relevante respecto el estado mecánico intrínseco de los mismos
 - *aplicaciones a la medicina e industria

Métodos standard para medida de elasticidad muscular en MEDICINA REHABILITATORIA:

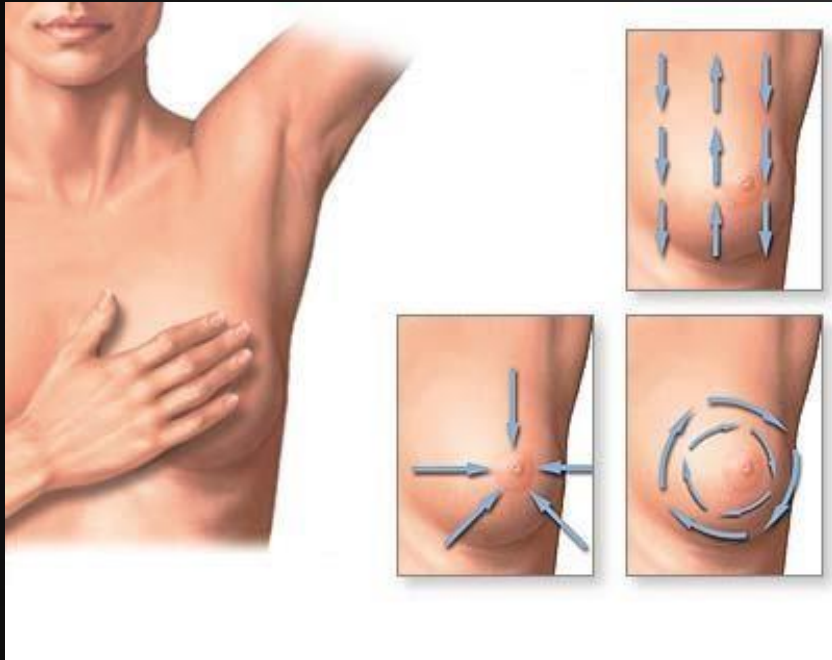


Palpación manual



**Valoración del rango
articular (ROM)**

Métodos standard para la exploración clínica de las mamas



Palpación manual



Mamografía

ELASTOGRAFÍA

¿Qué es la ELASTOGRAFÍA?

- Área de la física que estudia la elasticidad (módulo de Young) de los materiales a partir del estudio de la propagación de vibraciones acústicas en el medio.

Métodos elastográficos:

- Ultrasonoros: Elastografía transitoria (ET 1D), SSI.
- Baja frecuencia: Elastografía por ondas de superficie (EOS).

Materiales de interés

- Metales, subsuelo, sólidos blandos, etc.

SÓLIDOS BLANDOS:

Son aquellos sólidos en los que el módulo elástico de corte es mucho menor al de compresión.

• Algunos ejemplos:

-Polímeros: resinas, gomas, etc.


-Geles de agar-gelatina

-Tejidos biológicos blandos: músculo esquelético *in vivo*, carne

-Otros agroalimentos: quesos, frutas

CONCEPTOS PREVIOS DE ELASTOGRAFÍA:

- Modo de propagación preferente de una onda en sólidos blandos (frec. 1MHz-10MHz): **onda de compresión**.

↑ H2O tejidos  -Compresibilidad: no perceptible al tacto

Vel. propagación ultrasonido:
Plata: 3650 m/s
Aluminio: 6420 m/s

- Módulo de Young (E): sensible al tacto

$$E = \mu \frac{3\lambda + 2\mu}{\lambda + \mu}$$

λ : elasticidad de compresión
 μ : elasticidad de corte

En sólidos blandos $\lambda \gg \mu$



$$E \cong 3\mu$$

Vel. propagación ultrasonido:
Músculo: 1540 m/s
Agua: 1500 m/s

“Dureza” en sólidos blandos controlada por el módulo elástico de corte.

- A frecuencias ultrasonoras (1-10MHz) en sólidos blandos:

↳ ondas de corte se atenúan rápidamente (propagación dominada por ondas de compresión).

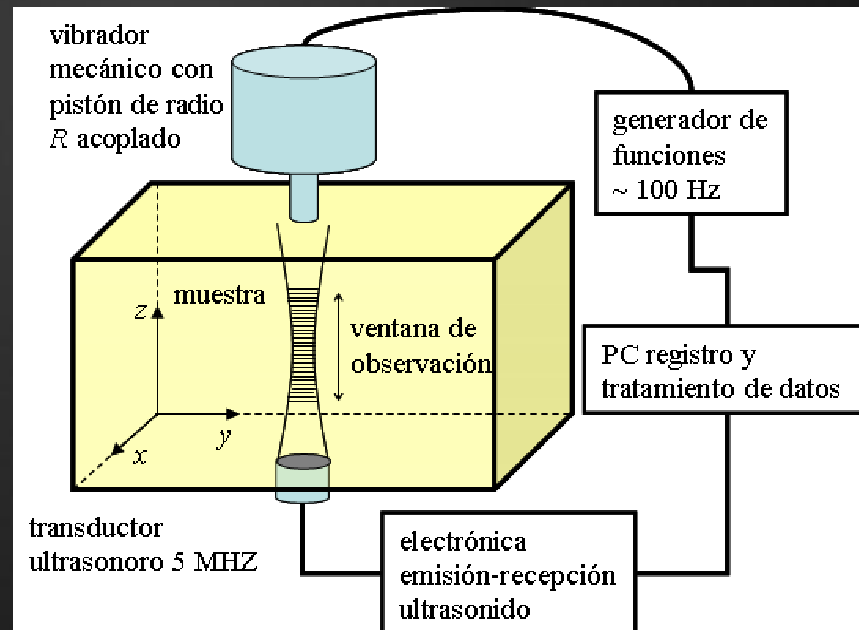
- A frecuencias audibles (~20-1000Hz) en sólidos blandos:

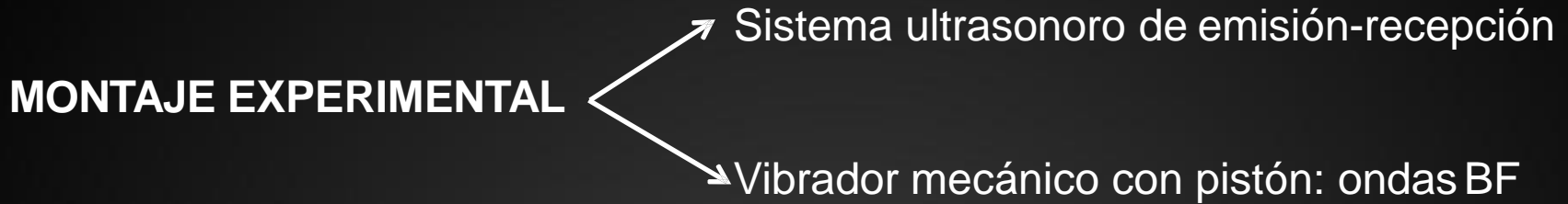
↳ propagación dominada por las ondas de corte.

El estudio no invasivo de las propiedades mecánicas de los sólidos blandos está basado en la propagación de ondas de baja frecuencia (BF).

MÉTODOS ULTRASONOROS DE ELASTOGRAFÍA: ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA 1D

- En elastografía ultrasonora el ultrasonido se utiliza para investigar las características de propagación de la onda de BF.





➔ BF muy alta: rápida atenuación onda de corte; baja prof. de penetración.

➔ BF muy baja: ef. de difracción determinan sobreestimación de elasticidad.

Banda de frecuencia BF óptima: 50-150Hz

TRATAMIENTO DE DATOS: INTERFEROMETRÍA SPECKLE ULTRASONORA

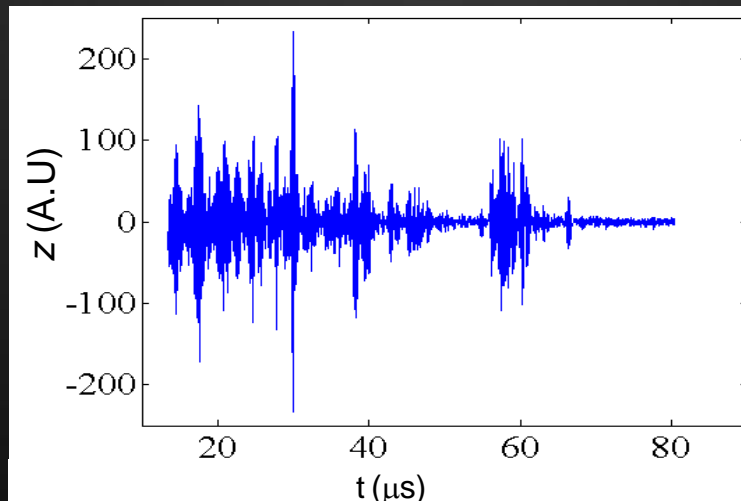
- Vibración de BF sobre superficie del tejido:

→ mapa de desplazamientos de difusores internos :

- orden \sim longitud de onda ultrasonora
- distribuidos más o menos aleatoriamente

→ Onda ultrasonora alcanza difusores:

- onda retrodifundida; captada por receptor
- señal recibida de aspecto aleatorio: “speckle acústico”
(interferencia en la superficie del transductor de las contribuciones de cada difusor)



→ Speckle acústico señal determinista:

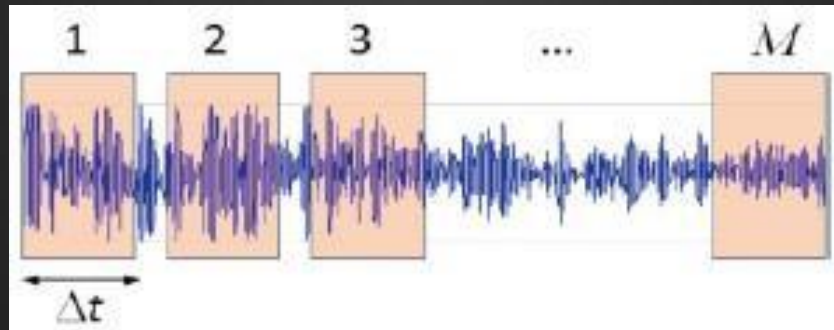
- siempre igual si posición relativa de difusores no varía
- mov. internos (propagación onda BF) modifica señal



Reconstrucción movimiento de difusores por intercorrelación señales de speckle.



1° PASO: dividir primera señal de speckle en M ventanas iguales de ancho Dt .



Cada ventana:

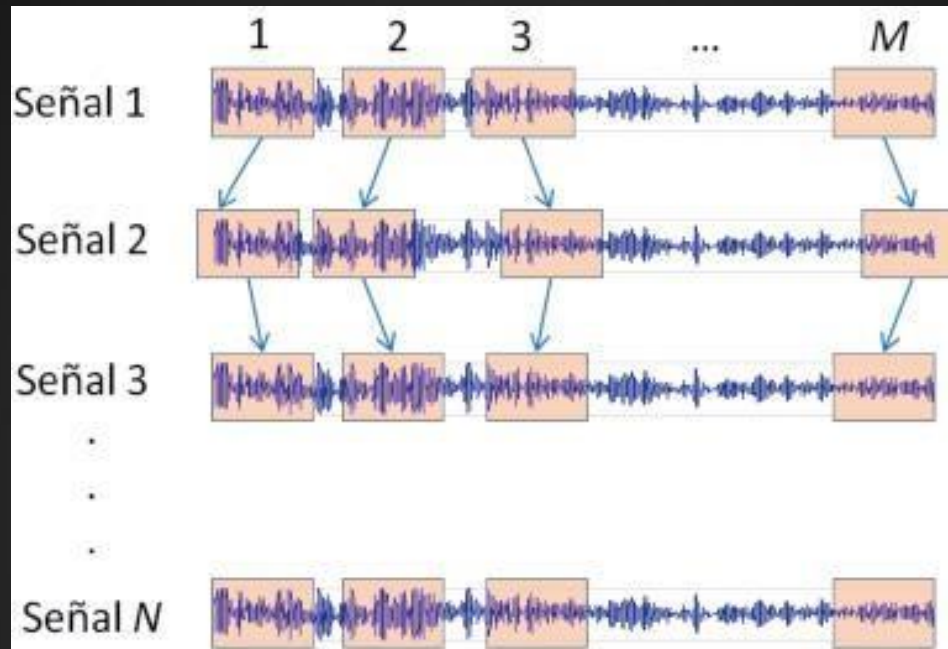
- contiene una porción única de la señal
- contiene info única sobre posición de los difusores



**“Firma acústica”
única de cada ventana**

Objetivo del algoritmo de correlación: seguir el movimiento de esta “firma acústica”.

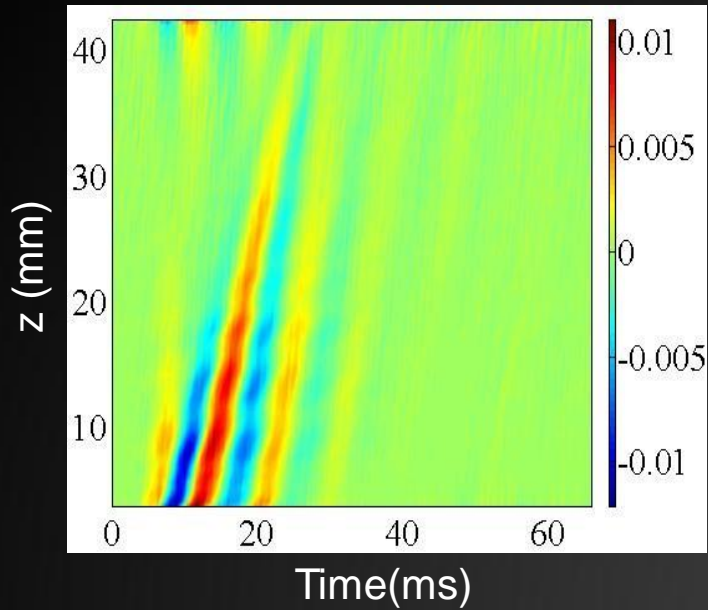
2° y 3° PASO: correlacionar las M ventanas de la primera señal con las N señales de speckle adquiridas.



Se obtiene un matriz $M \times (N-1)$:

-cada fila y columna contienen información sobre el desplazamiento temporal y espacial de un elemento de volumen del medio, respectivamente.

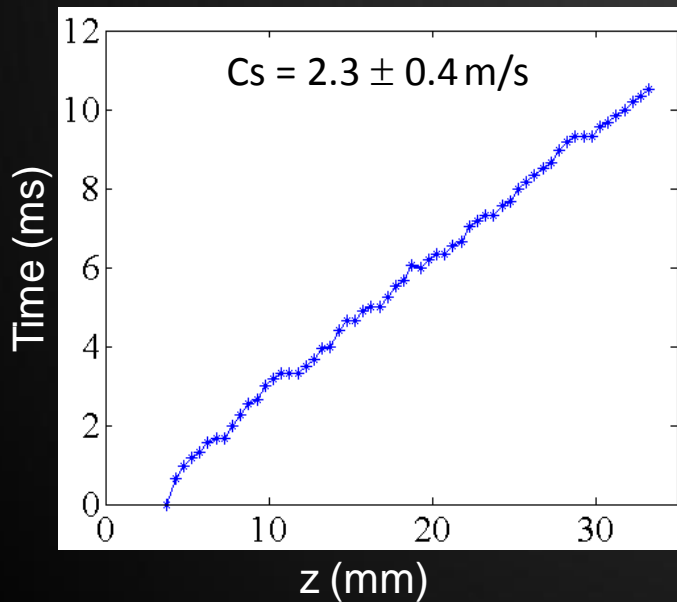
-Se puede representar como sismograma en escala de colores



Se observa una onda que se propaga, desde la posición de la fuente BF (ubicada en $z = 0$) hacia el interior de la muestra ($z > 0$), en función del tiempo

La velocidad de propagación de este pulso:

- Se obtiene mediante un ajuste lineal de la fase
- corresponde a la velocidad de la onda de corte $C_s = \sqrt{\mu/\rho}$ (ρ es la densidad del medio).

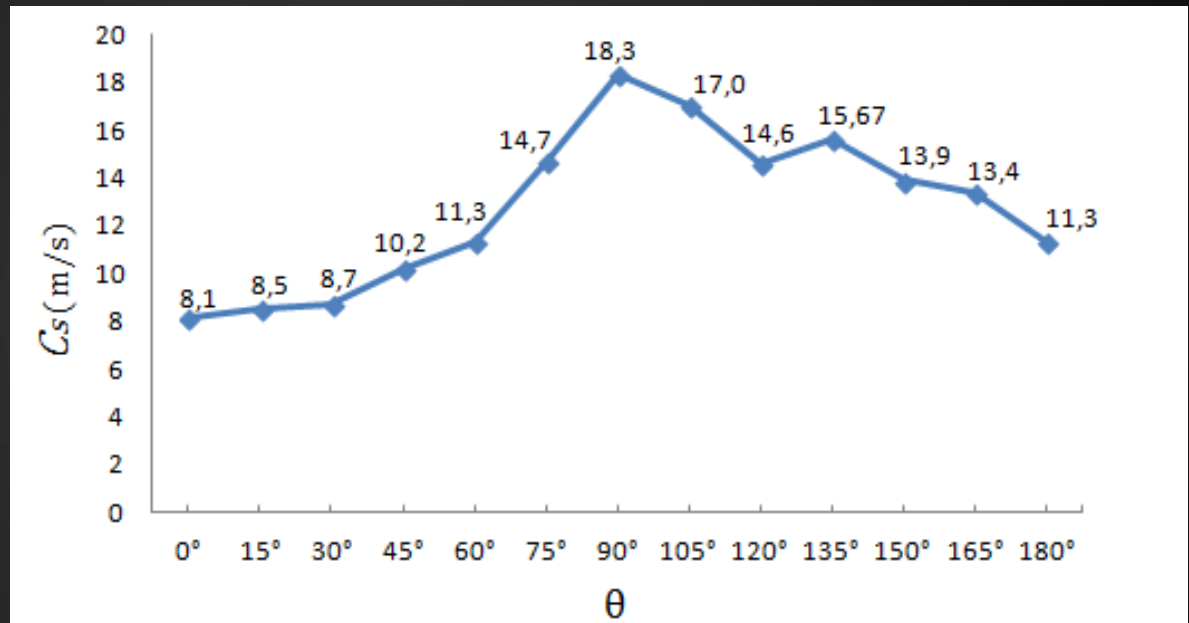


$$E \sim 3\rho C_s^2$$

EXPERIENCIAS CON ET 1D

Experimento en corte de carne vacuna

Cuando la excitación es producida mediante una barra acoplada a la fuente, la velocidad de la onda varia dependiendo del ángulo θ entre la barra y las fibras musculares.

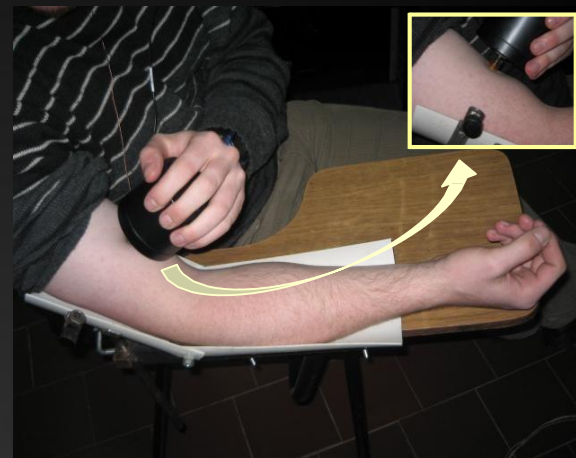


0° corresponde a la barra alineada con respecto a las fibras; se excita la polarización transversa.

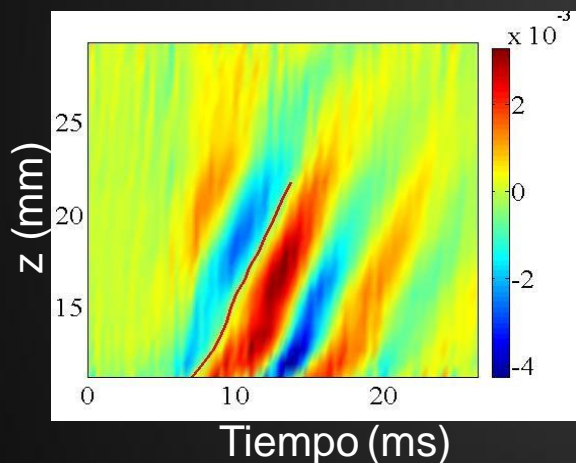
90° corresponde a la barra dispuesta perpendicularmente respecto a las fibras; se excita la polarización paralela.

Experimento *in vivo* en bíceps braquial humano

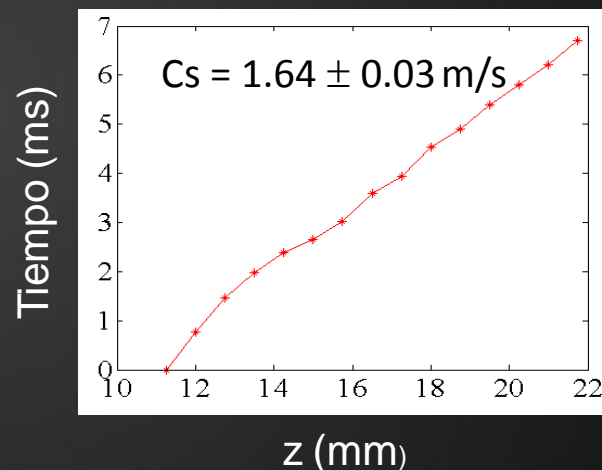
Se aplicó el método de ET 1D para medir la elasticidad *in vivo* del músculo bíceps braquial sometido a distintas situaciones de carga estática (0, 1, 2Kg).



Carga = 0kg

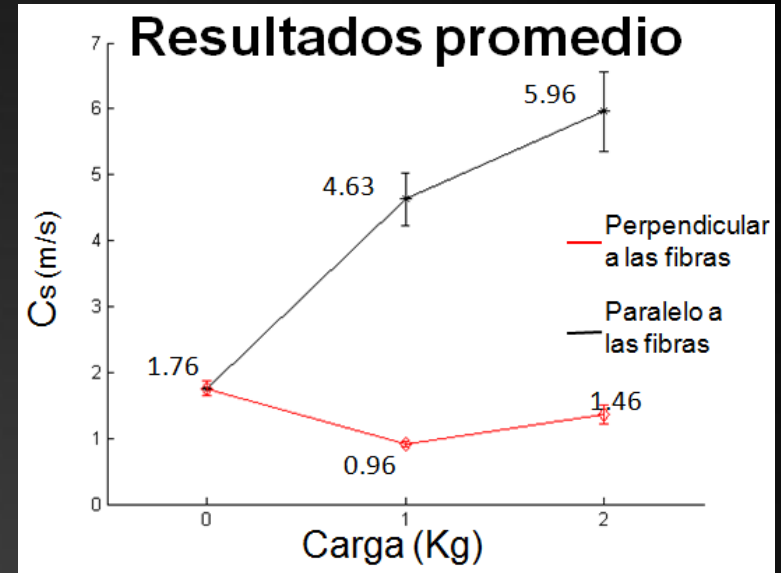
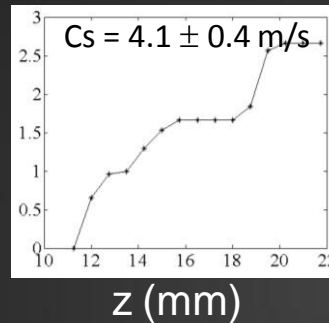
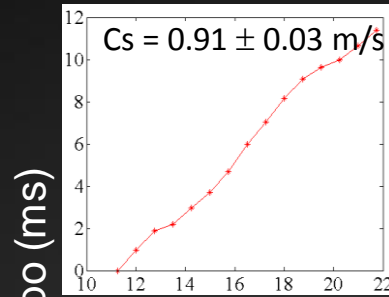
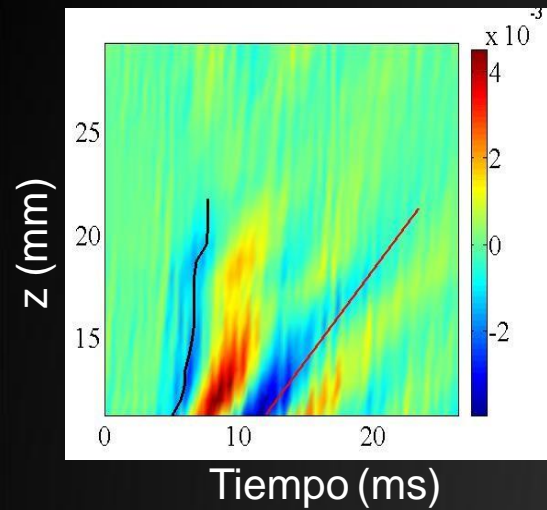


Campo elástico en escalade colores del bíceps braquial sin carga. Se observa la propagación de una única onda de corte. La línea roja indica el tiempo de vuelo.

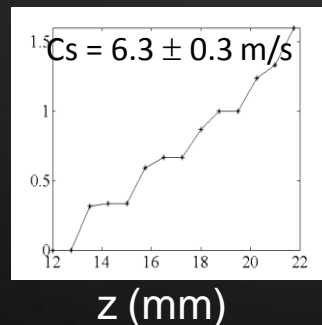
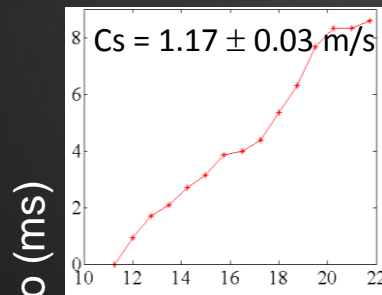
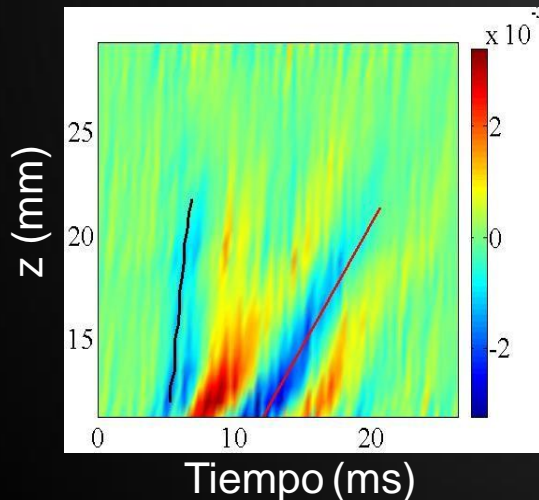


Tiempo de vuelo en función de la profundidad z . La velocidad deducida es 1.64 ± 0.03 m/s. Después de 6 medidas bajo las mismas condiciones el valor medio es 1.76 ± 0.05 m/s.

Carga = 1kg



Carga = 2kg



Se observan 2 ondas de corte propagándose a distintas velocidades:

- Onda rápida (línea azul): corresponde a la polarización paralela a las fibras. Aumento notorio de 0 a 1kg y menos pronunciado de 1 a 2Kg.

- Onda lenta (línea roja): corresponde a la polarización transversa respecto a las fibras. Poca variación respecto a la situación sin carga.

SUPERSONIC SHEAR IMAGING (SSI)

- Este método utiliza ecógrafo convencional, el cual lleva incorporado un módulo de elastografía.

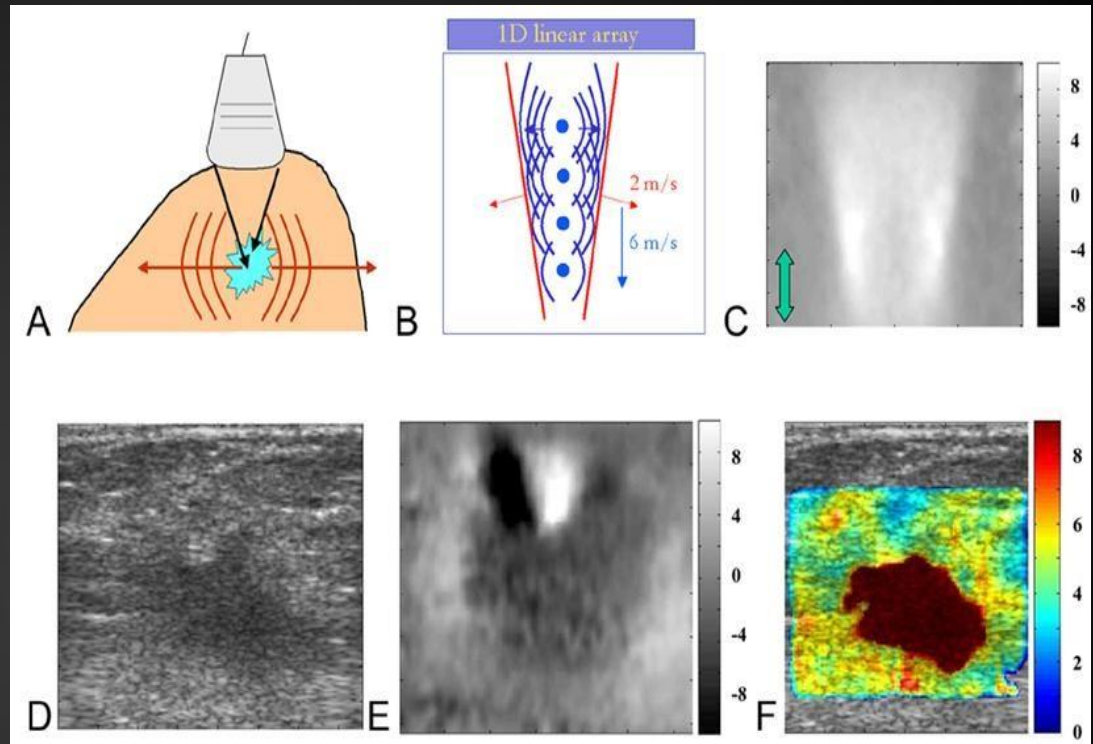
- El transductor de ultrasonidos genera mediante el efecto de fuerza de radiación acústica un desplazamiento local del material (“push”) en punto focal (A).

- Idea del método: “empujar” (pushing) el tejido en varias posiciones internas simultáneamente, generando ondas de corte que se propagan esféricamente lejos de la fuente (B). Para esto, la electrónica del método permite mover la fuente (push) a una velocidad mucho mayor que la velocidad de las ondas de corte determinada por las propiedades del medio.

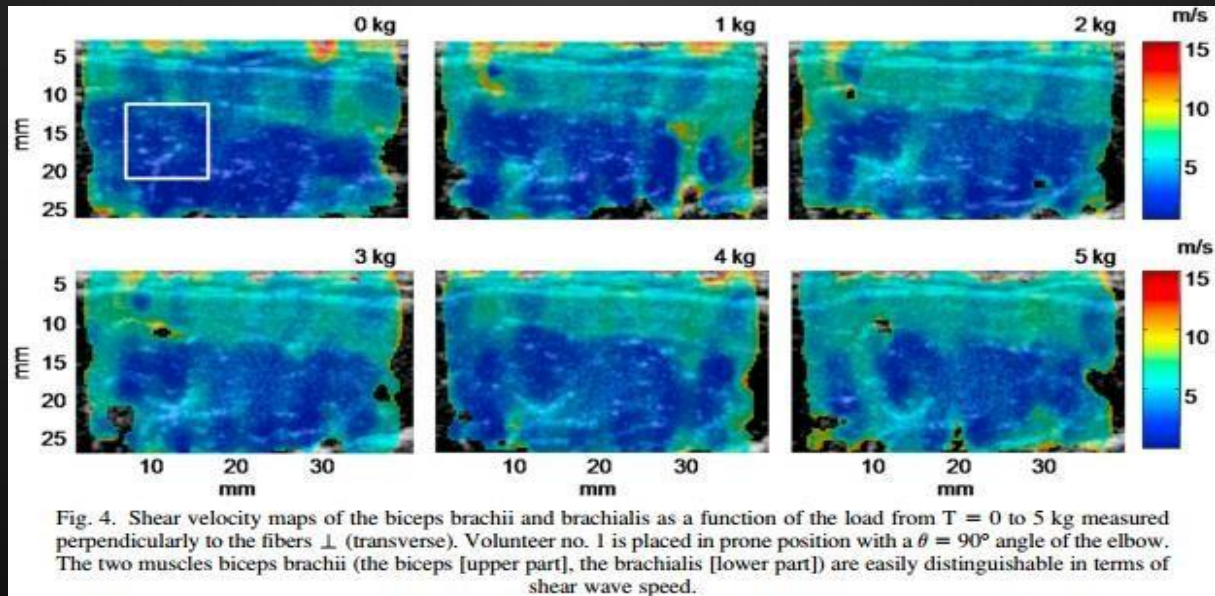
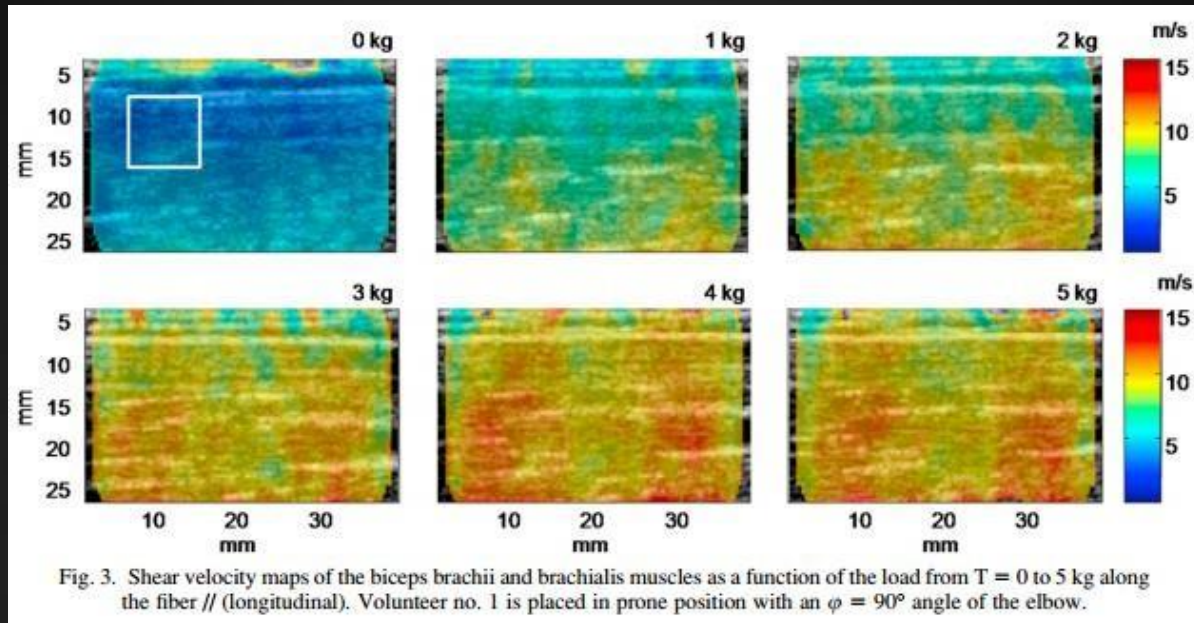
- Las interferencias constructivas de las ondas de corte esféricas generan dos ondas de corte planas que se propagan en un cierto ángulo (“cono”) (B) y pueden ser visualizadas con el dispositivo ultrasónico de alta velocidad. Observar que el mismo transductor de ultrasonido se utiliza tanto para la generación de las ondas de corte así como para la construcción de imágenes 2D de su propagación.

- (C) Desplazamientos en la dirección de la flecha verde (μm), (D) imagen ultrasonora clásica, (E) ondas de corte generadas en un instante dado.

- (F) Mapa de elasticidad (o de velocidades) reconstruido a partir de la implementación del algoritmo de seguimiento de speckle acústico.



SSI en músculo esquelético



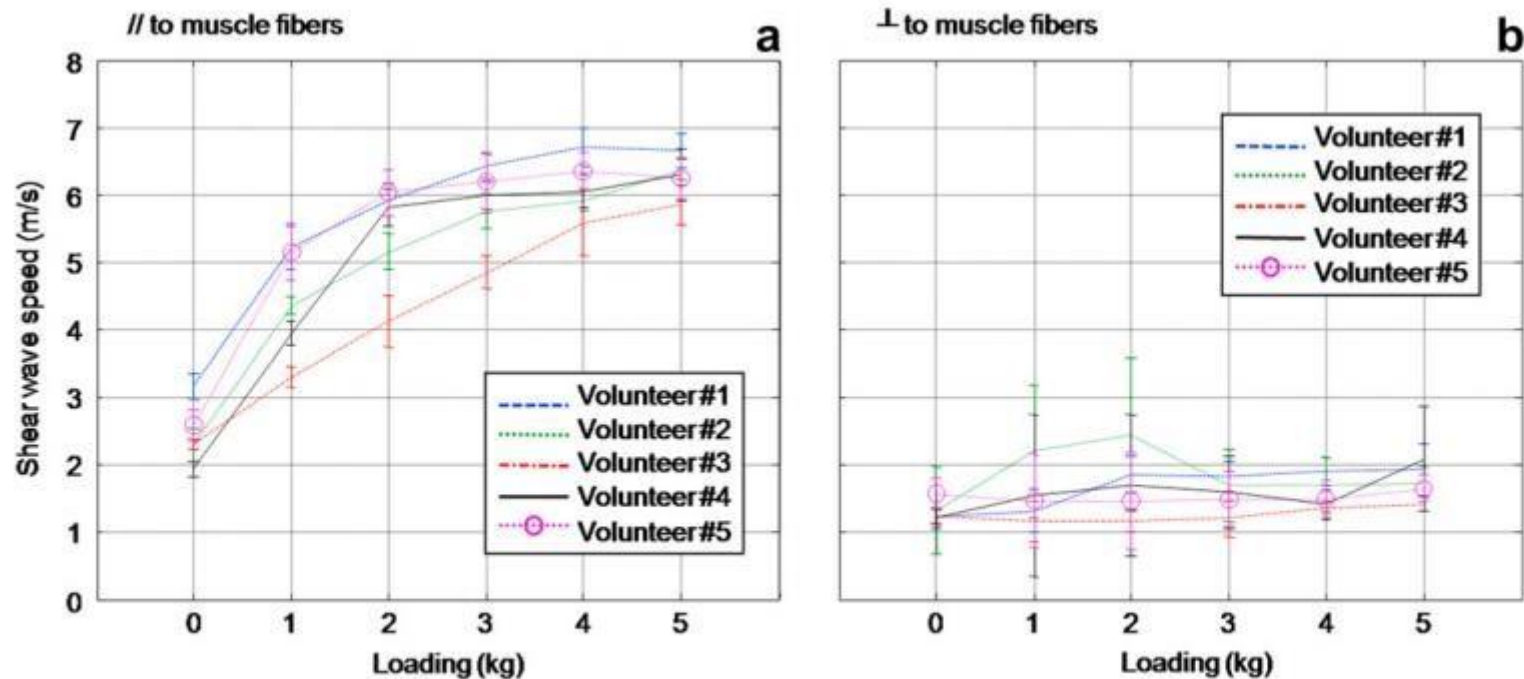


Fig. 5. Mean shear wave group velocity over the ROI brachialis along (a) and perpendicularly (b) to the muscle fibers as a function of the load from T = 0 to 5 kg for 5 healthy volunteers.

Gennisson, Jean-Luc, et al. "Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging." *Ultrasound in medicine & biology* 36.5 (2010): 789-801.

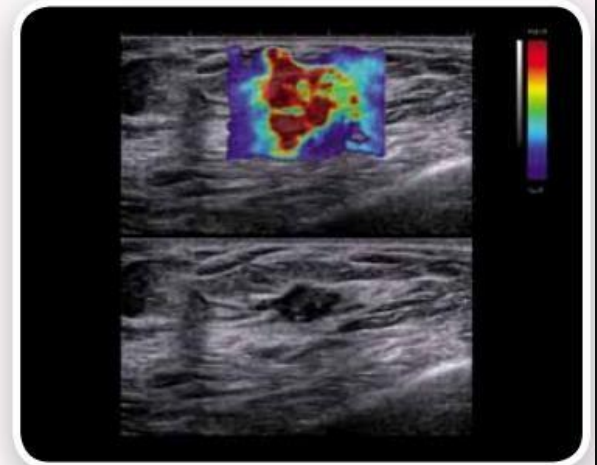
SSI en screening de cáncer de mama

- AixPlorer®



ShearWave™ Elastography Map

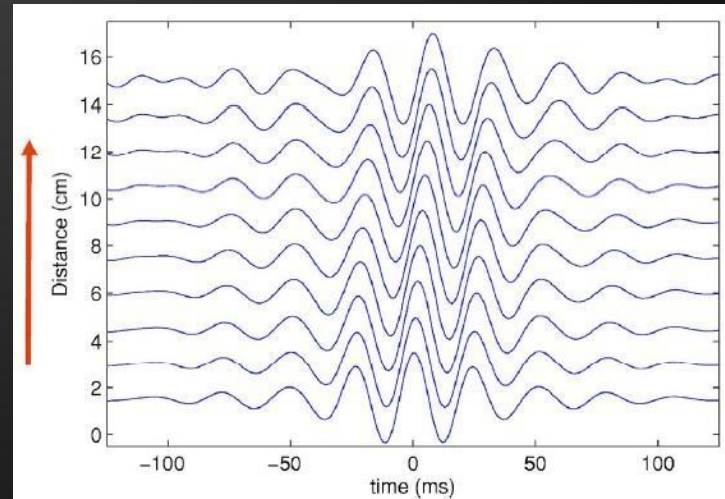
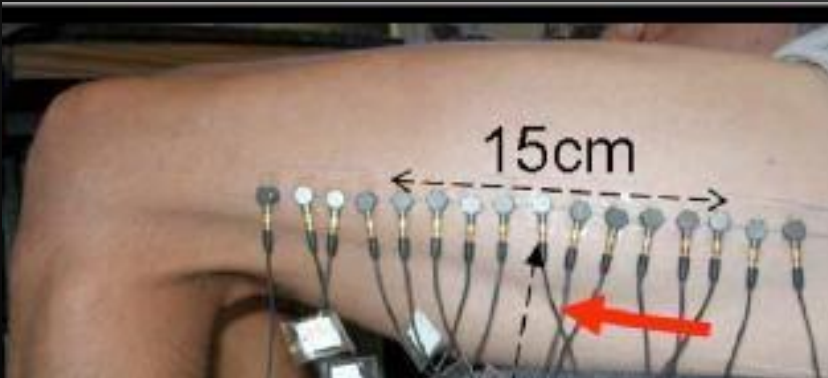
Aixplorer produces an elastography map, which shows the elasticity or stiffness in tissue by color. Stiff lesions appear as red, while soft lesions appear as blue. The two-dimensional map can be displayed in several formats.



- Olgun, Deniz Çebi, et al. "Use of shear wave elastography to differentiate benign and malignant breast lesions." *Diagnostic and Interventional Radiology* 20.3 (2014): 239.
- Goddi, A., M. Bonardi, and S. Alessi. "Breast elastography: a literature review." *Journal of ultrasound* 15.3 (2012): 192-198.

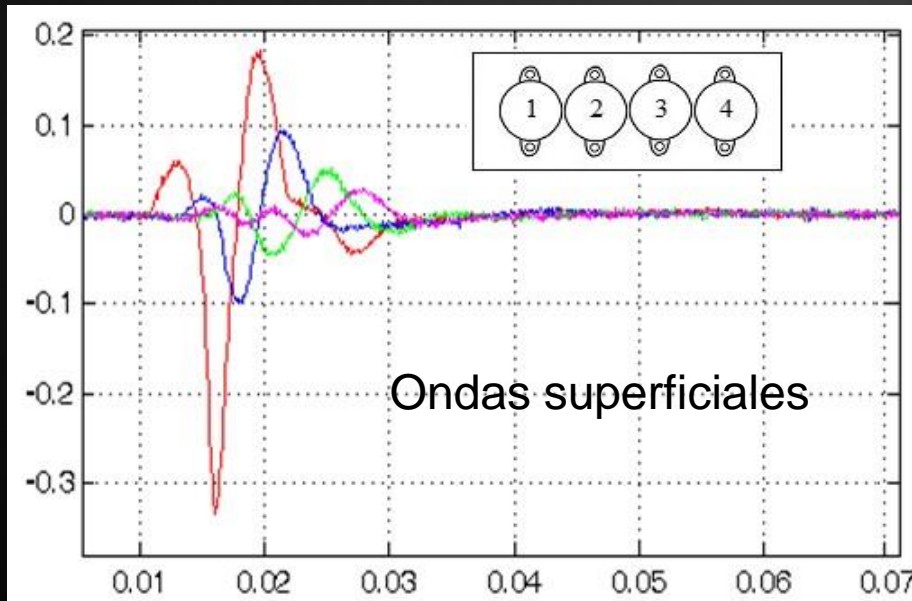
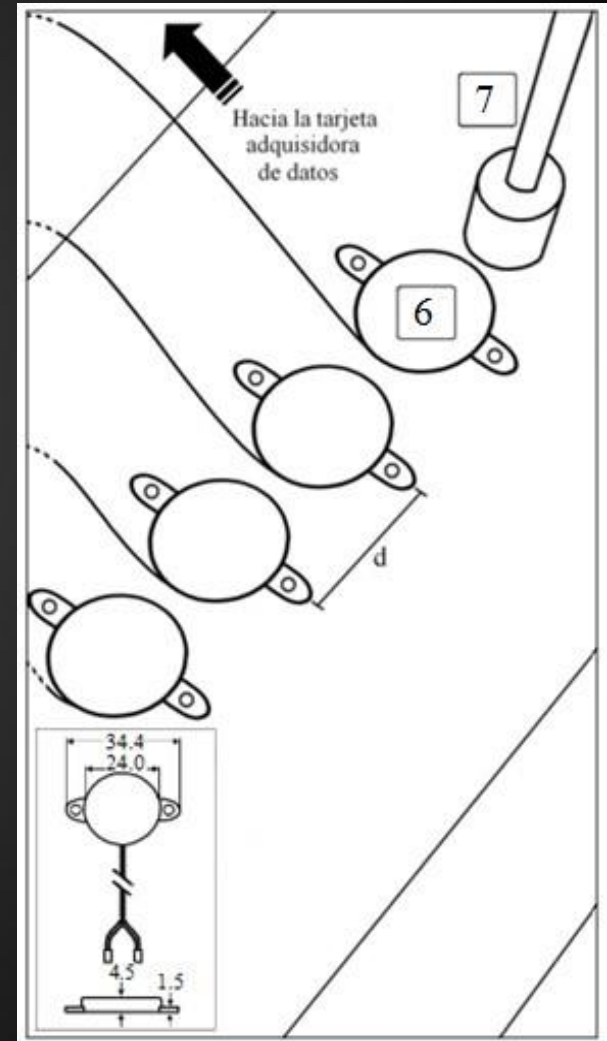
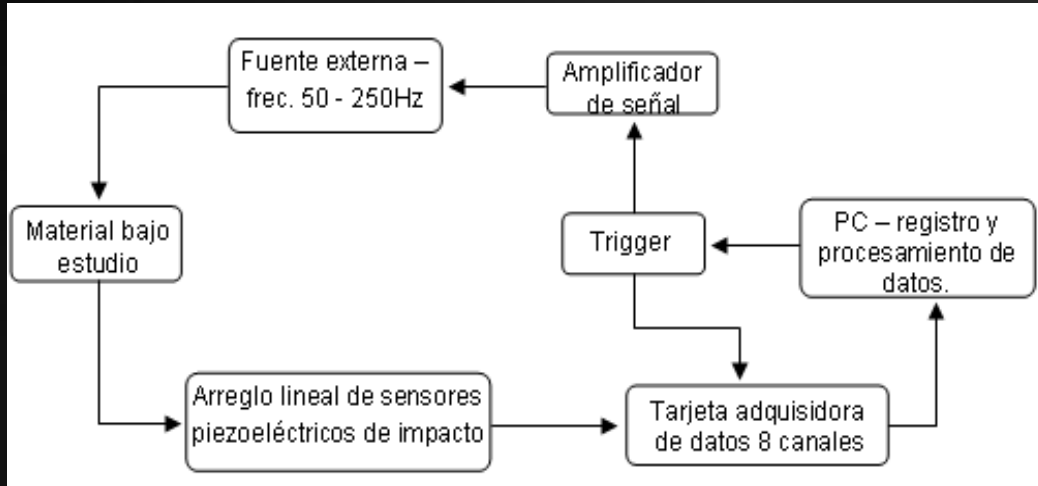
MÉTODOS ELASTOGRAFICOS DE BAJA FRECUENCIA: ALGUNOS ANTECEDENTES

- Kazarov, V.V., Klochkov, B.N. “Low frequency mechanical properties of the soft tissue of the human arm,” Biophysics, vol. 34 (4): pp. 742-747, 1989.
- Sabra, K.G., Conti, S., Roux, P., Kuperman, W.A. “Passive in vivo elastography from skeletal muscle noise,” Applied Physics Letters, vol. 90: pp. 194101-1 - 194101-3, 2007.

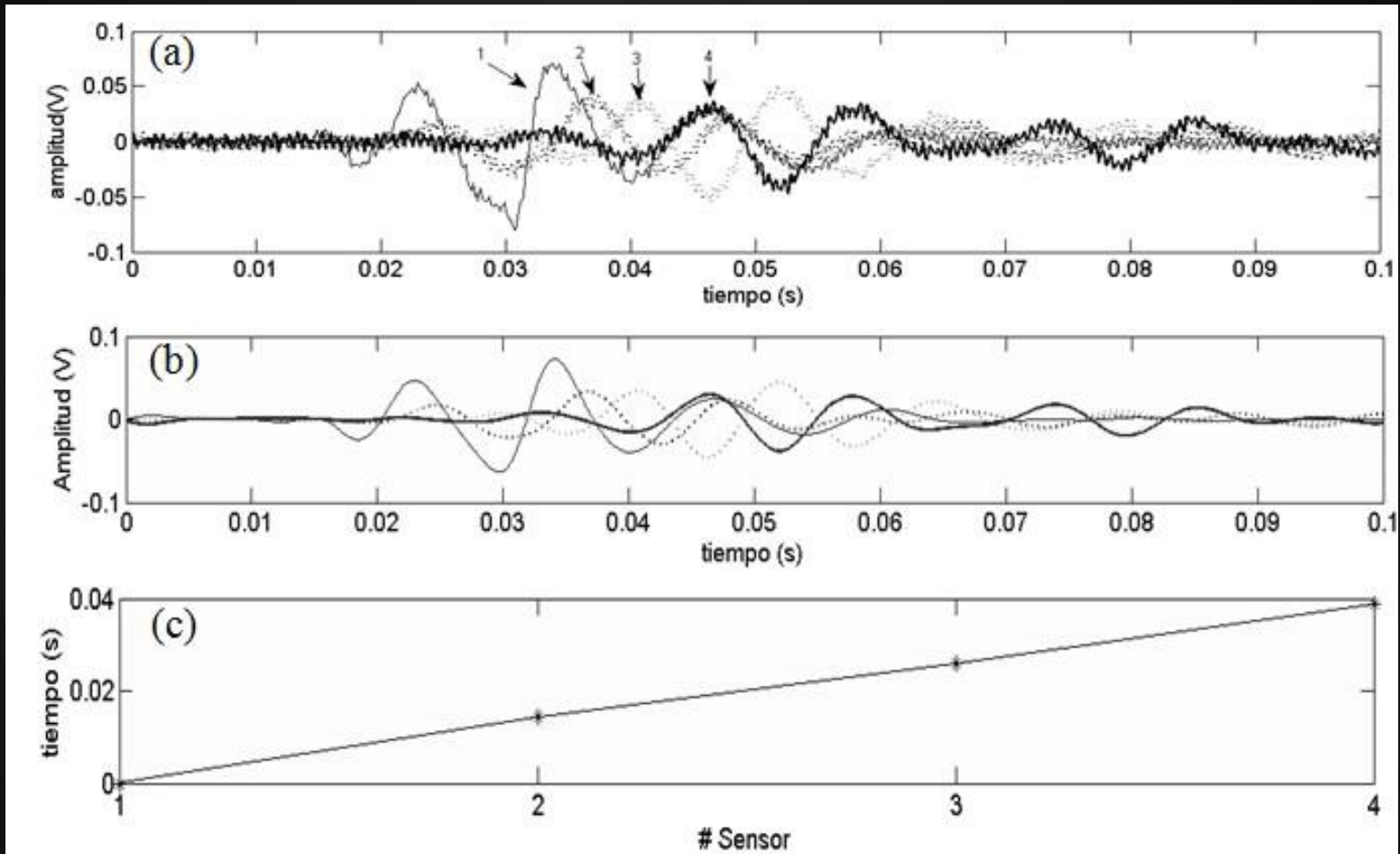


ELASTOGRAFÍA POR ONDAS DE SUPERFICIE (EOS)

- En elastografía por ondas de superficie se utilizan exclusivamente ondas de BF



TRATAMIENTO DE DATOS:



$$R(j) = \frac{\sum_i (x(i) - \bar{x})(y(i+j) - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x(i) - \bar{x})^2 \sum(y(i) - \bar{y})^2}}$$

→ Distancia entre sensores es conocida

• Medir el retardo temporal de la onda de superficie entre los sensores → C_R

Fórmula de Viktorov:

$$\frac{c_R}{c_s} \approx \frac{0,718}{0,75} = 0,96 \Rightarrow c_R = 0,96c_s$$

$$E \sim 3\rho(1.04 C_R)^2$$

EXPERIENCIAS CON ELASTOGRAFIA POR ONDAS DE SUPERFICIE

Experimento en corte de carne vacuna

| Determinación de anisotropía en carne vacuna mediante elastografía por ondas de superficie. | | |
|--|---|--|
| N° de medida | Cs (m/s) Sensores a 0° respecto a las fibras | Cs (m/s) Sensores a 90° respecto a las fibras |
| 1 | 6,90 | 15,38 |
| 2 | 6,90 | 14,29 |
| 3 | 7,41 | 14,29 |
| 4 | 7,14 | 15,09 |
| 5 | 7,41 | 15,38 |
| 6 | 6,67 | 16,67 |
| 7 | 6,06 | 14,93 |
| 8 | 6,67 | 16,67 |
| 9 | 6,90 | 16,67 |
| Promedio | 6,89 | 15,48 |
| Desvío standard | 0,42 | 0,97 |

Experimento *in vivo* en bíceps braquial humano

| # Voluntario | Sexo (H/M) | Velocidad de la onda de superficie (m/s) | | | Frecuencia (Hz) |
|-----------------|------------|---|------|------|-----------------|
| | | 0 Kg | 1 Kg | 2 Kg | |
| 1 | M | 2.78 | 6.17 | 7.45 | 132.5 |
| 2 | M | 3.80 | 6.60 | 7.17 | 132.5 |
| 3 | M | 2.69 | 5.97 | 6.99 | 107.5 |
| 4 | M | 2.09 | 5.79 | 8.43 | 107.5 |
| 5 | M | 2.91 | 4.34 | 5.57 | 107.5 |
| 6 | M | 3.31 | 6.75 | 7.55 | 107.5 |
| 7 | H | 3.30 | 7.75 | 8.05 | 157.5 |
| 8 | H | 2.47 | 4.82 | 8.82 | 107.5 |
| 9 | H | 2.74 | 5.73 | 6.30 | 107.5 |
| 10 | H | 2.76 | 8.19 | 8.56 | 107.5 |
| 11 | H | 3.28 | 7.65 | 8.69 | 132.5 |
| 12 | H | 3.30 | 5.79 | 5.91 | 132.5 |
| 13 | H | 2.63 | 5.57 | 8.08 | 107.5 |
| 14 | H | 3.05 | 6.97 | 7.63 | 132.5 |
| 15 | H | 3.12 | 5.68 | 8.56 | 107.5 |
| 16 | H | 2.77 | 6.55 | 8.90 | 157.5 |
| Promedio | | 2.94 | 6.27 | 7.67 | |
| Desvio standard | | 0.41 | 1.04 | 1.05 | |

16 voluntarios de entre 25-45 años:

- 10 hombres: (altura media: $1.77 \text{ m} \pm 0.045$; peso medio: $77.2 \text{ Kg} \pm 12.2$)
- 6 mujeres: (altura media: $1.62 \text{ m} \pm 0.047$; peso medio $59.5 \text{ Kg} \pm 6.0$)

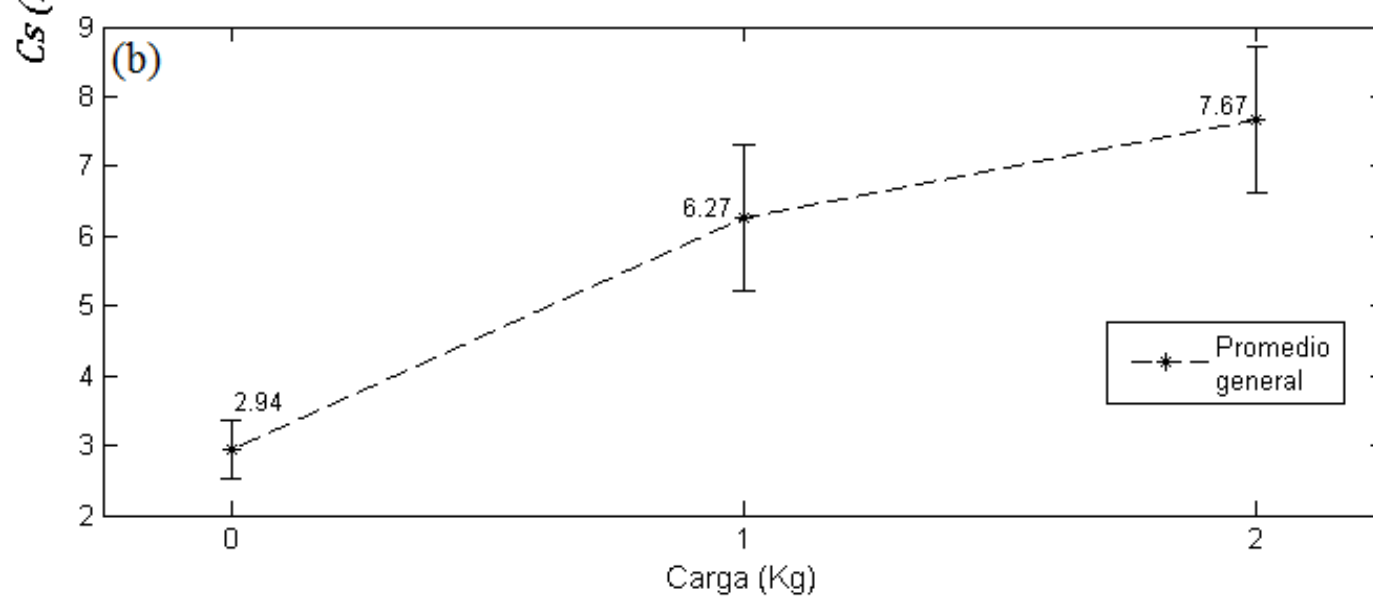
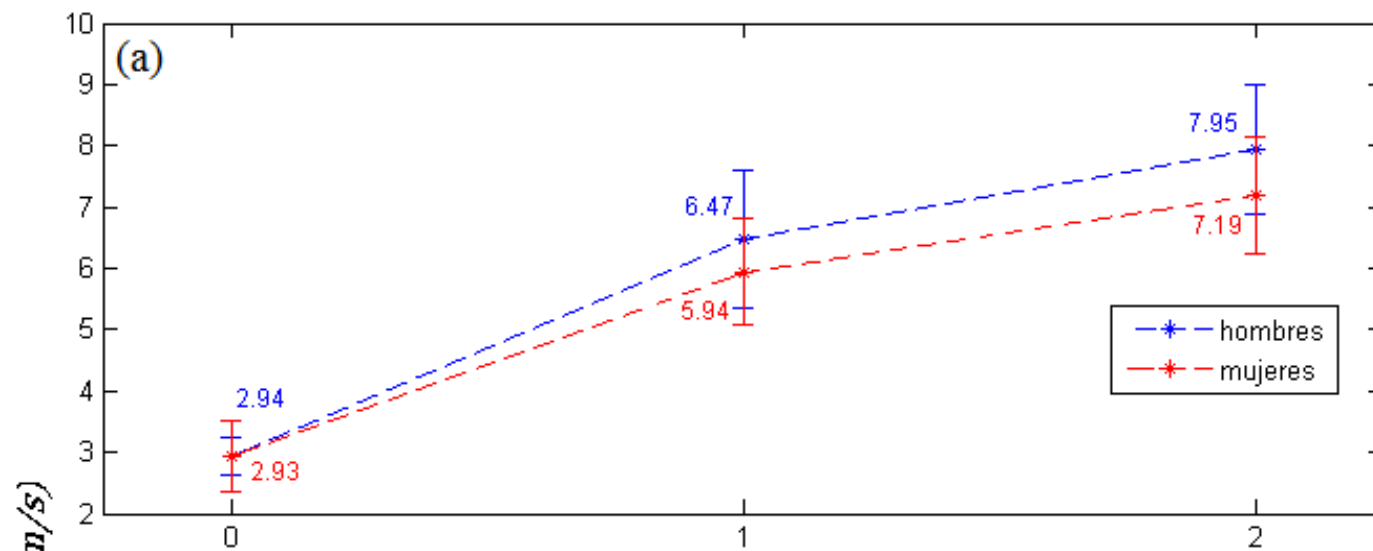
• valores promedios de velocidad de:

* $2.94 \pm 0.41 \text{ m/s}$ (0Kg)

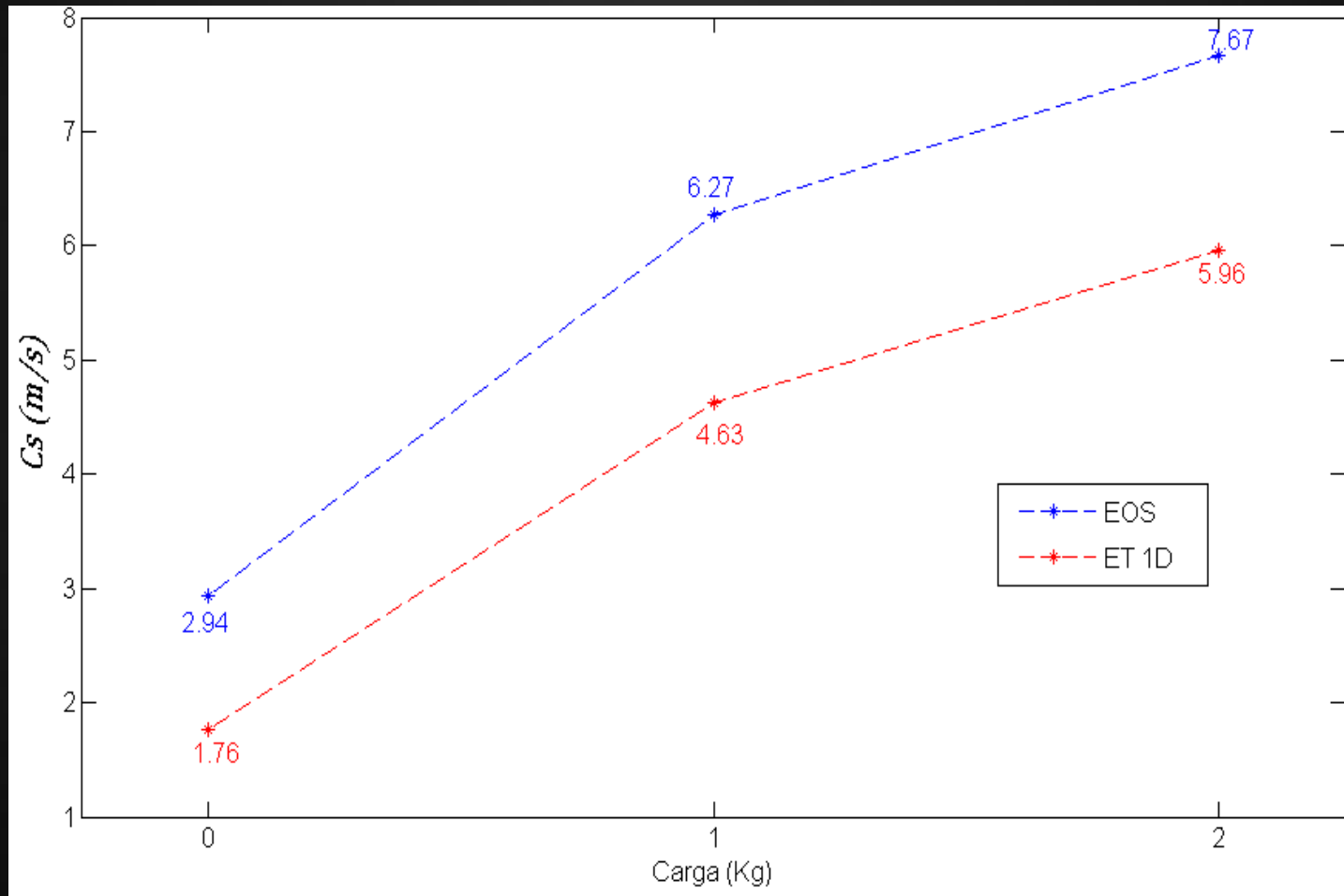
* $6.27 \pm 1.04 \text{ m/s}$ (1Kg)

* $7.67 \pm 1.05 \text{ m/s}$ (2 Kg)





- Buena correlación respecto a los resultados obtenidos con ET 1D
- **Sobrestimación de EOS respecto a ET 1D**



POSIBLES FUENTES DE ERROR:

- DISPERSIÓN GEOMÉTRICA (ONDAS GUIADAS):
- EFECTO DE DIFRACCIÓN

CONFIRMACIÓN EXPERIMENTAL:

- Ensayos en geles de simulación de tejido biológico de agar-gelatina

Gel N°1:

- 2.5% gelatina, 1% agar
- Dimensiones: 12x12x4 cm³

Gel N°2:

- 3.5% gelatina, 1.5% agar
- Dimensiones: 12x12x4 cm³

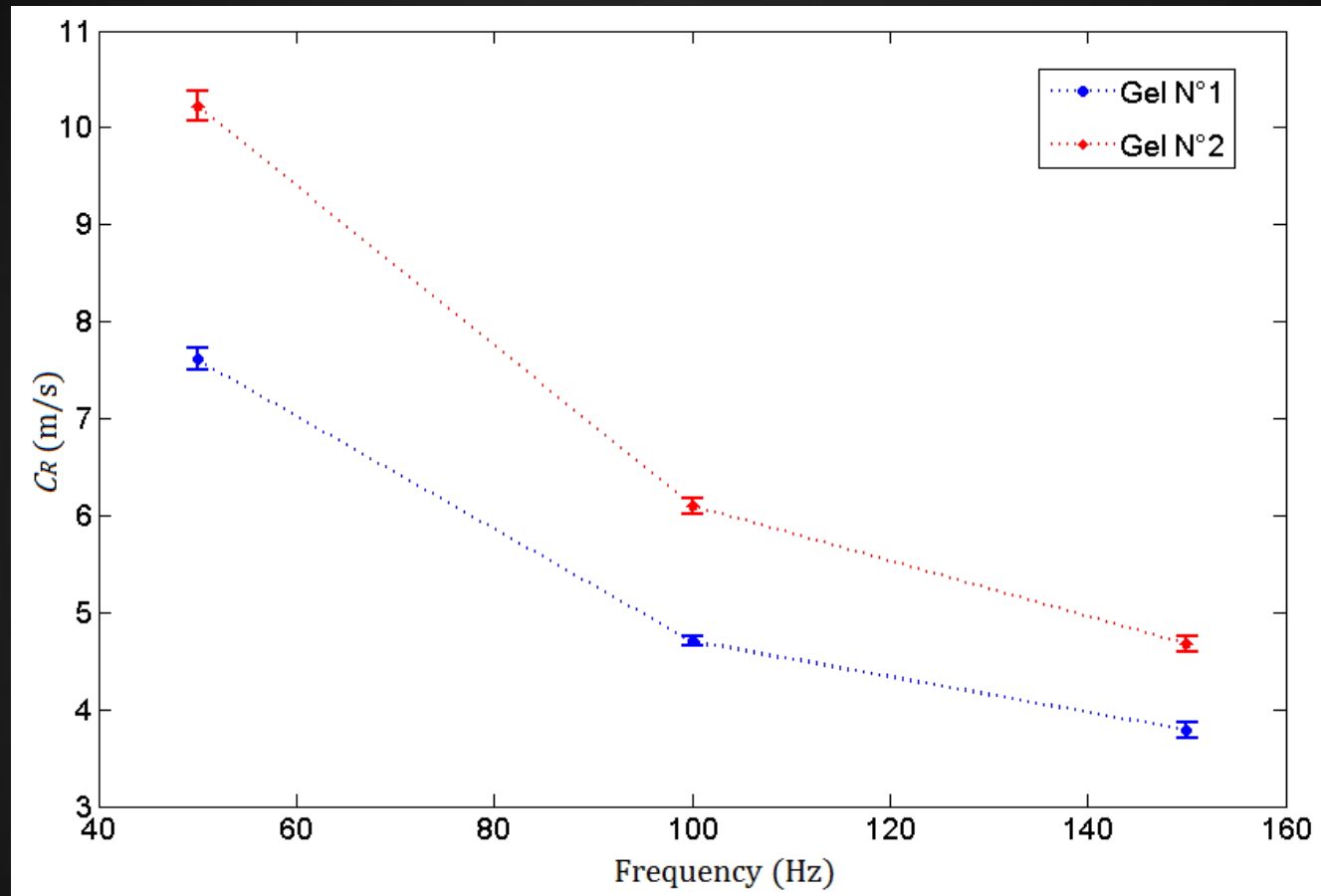


• CONFIRMACIÓN DE LA INCIDENCIA DEL EFECTO DE DIFRACCIÓN

EFECTO DE DIFRACCIÓN:

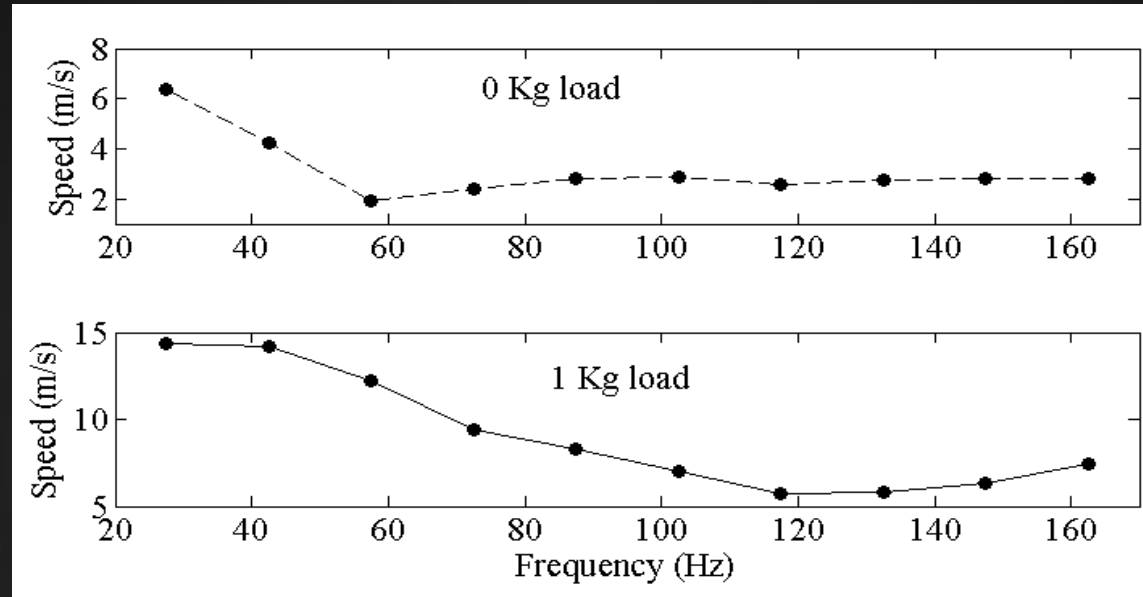
- Se produce cuando la separación entre la fuente y los sensores es del orden de la longitud de onda y la fuente tiene dimensiones comparables con ésta última.
- Produce un aumento de la velocidad de la onda respecto al valor real
- Patrón dispersivo de la onda de Rayleigh: disminución de la velocidad conforme aumento de la frecuencia

Resultados



El efecto de difracción incide en las mediciones y está asociado a la recepción de ondas.

Resultados: análisis frecuencial de las medidas en bíceps braquial



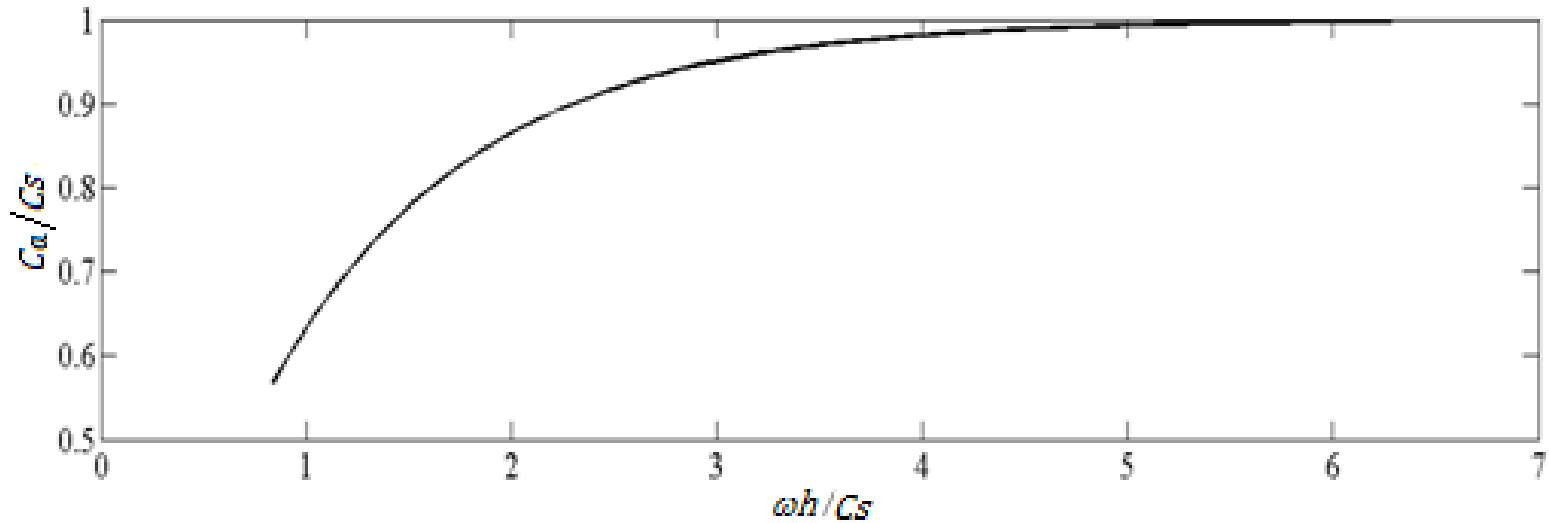
- A bajas frecuencias (60 Hz y menores) la dispersión es máxima: resultados no coinciden con los de ET
- A frecuencias más altas (superiores a 100 Hz), buen acuerdo respecto a la ET
- Frecuencia óptima de emisión se encuentra por encima de los 100Hz

• CONFIRMACIÓN DE LA INCIDENCIA DEL EFECTO DE ONDAS GUIADAS

EFECTO DE ONDAS GUIADAS:

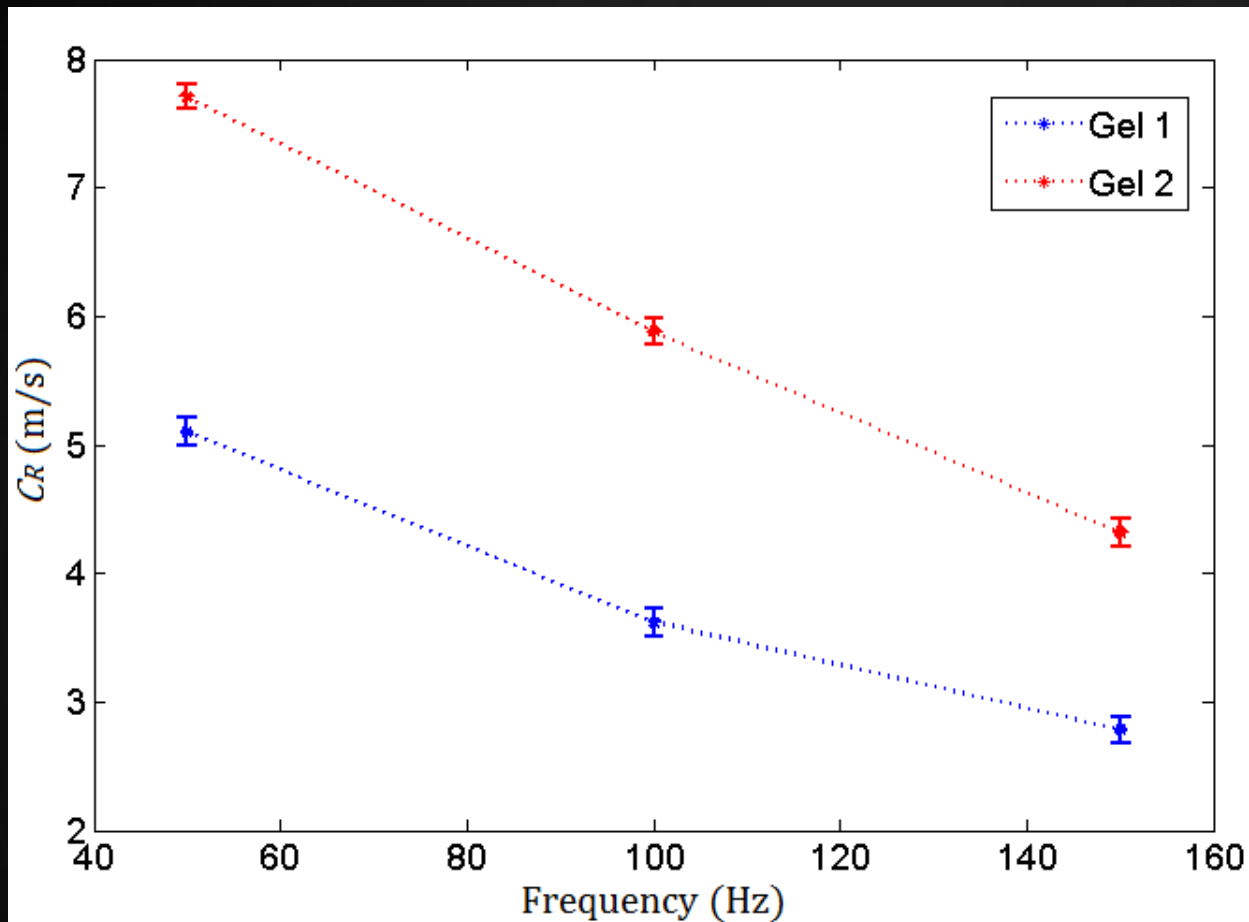
- Está vinculado con el tamaño de la muestra: se presenta cuando la altura de la muestra es comparable o menor a la longitud de onda.
- Modo predominante en sólidos blandos a bajas frecuencias es el modo $A0$.
- La condición de dispersión del modo $A0$ se expresa en las variables adimensionadas $\gamma = c_a / c_s$, y $x = \omega h / c_s$ donde ω es la frecuencia angular de la onda y h la altura del medio.

Modo A0:



Cuanto mayor es la variable x , más cercana es la velocidad aparente a la velocidad real.

Resultados: geles 1 y 2 cortados horizontalmente



La variación de la frecuencia según la aplicación en particular es la vía más factible para evitar el efecto de ondas guiadas

- La tendencia decreciente se mantiene porque el efecto de difracción se encuentra aún presente y es dominante respecto al de ondas guiadas.
- La diferencia en los valores de velocidad es atribuible al efecto de ondas guiadas, ya que ahora los valores de velocidad son menores que en la primera medida.

INDEPENDIZACIÓN DEL EFECTO DE DIFRACCIÓN

- Corrección del efecto de difracción a partir de expresiones analíticas (Miller y Pursey, 1954)

$$u_z(r) = \frac{ae^{i\omega t}}{\mu} \int_0^\infty \frac{J_1(aq\zeta)\sqrt{\zeta^2 - 1}}{F_0(\zeta)} [2\zeta^2 + \eta^2 - 2\zeta^2] J_0(\zeta r q) d\zeta$$

$u_z(r)$ - Componente normal del campo a una distancia r de la fuente

a - radio del pistón circular

q - número de onda de las ondas de compresión

η - número de onda de las ondas de corte normalizado a q

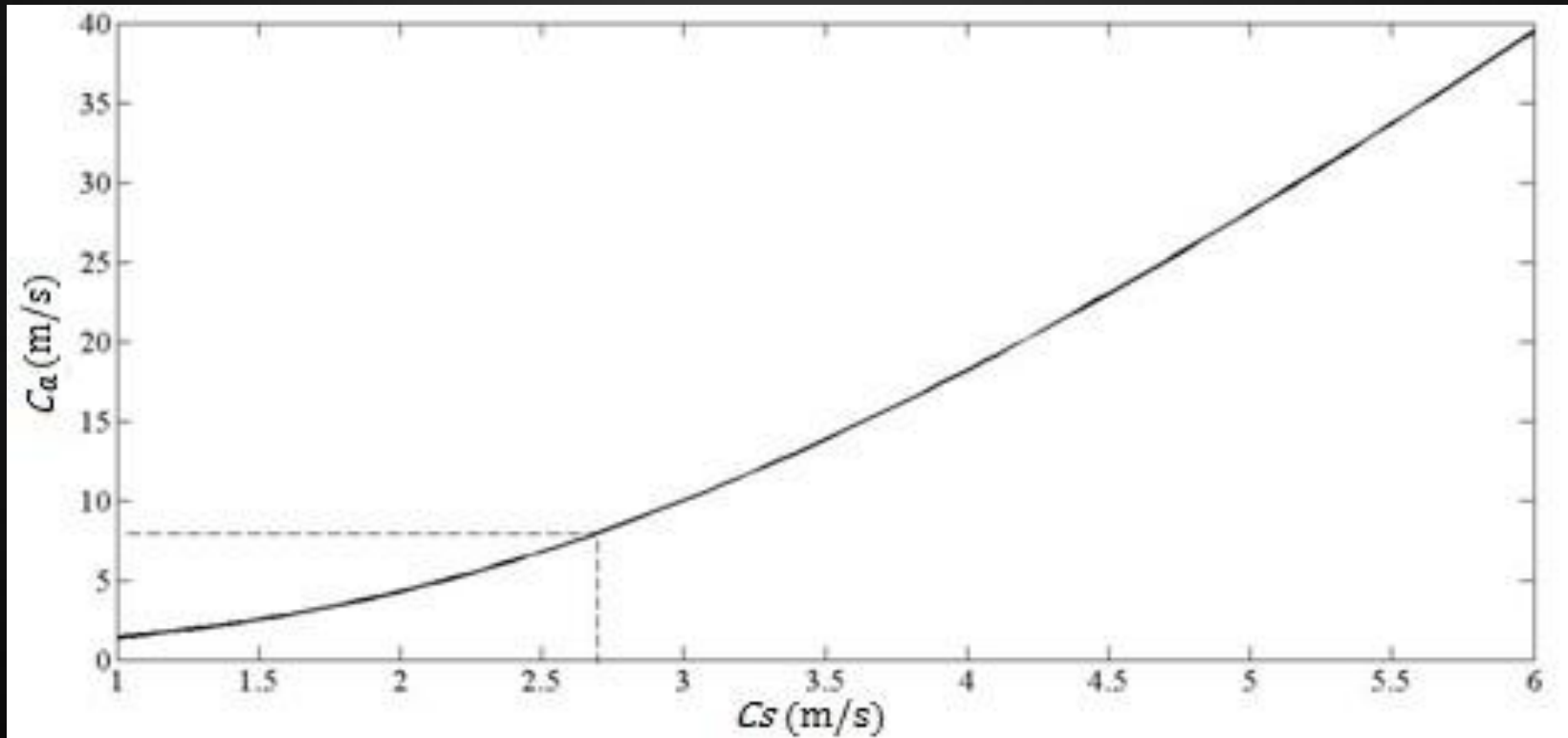
J_n - función de Bessel de orden n

ζ - variable de integración respecto a q

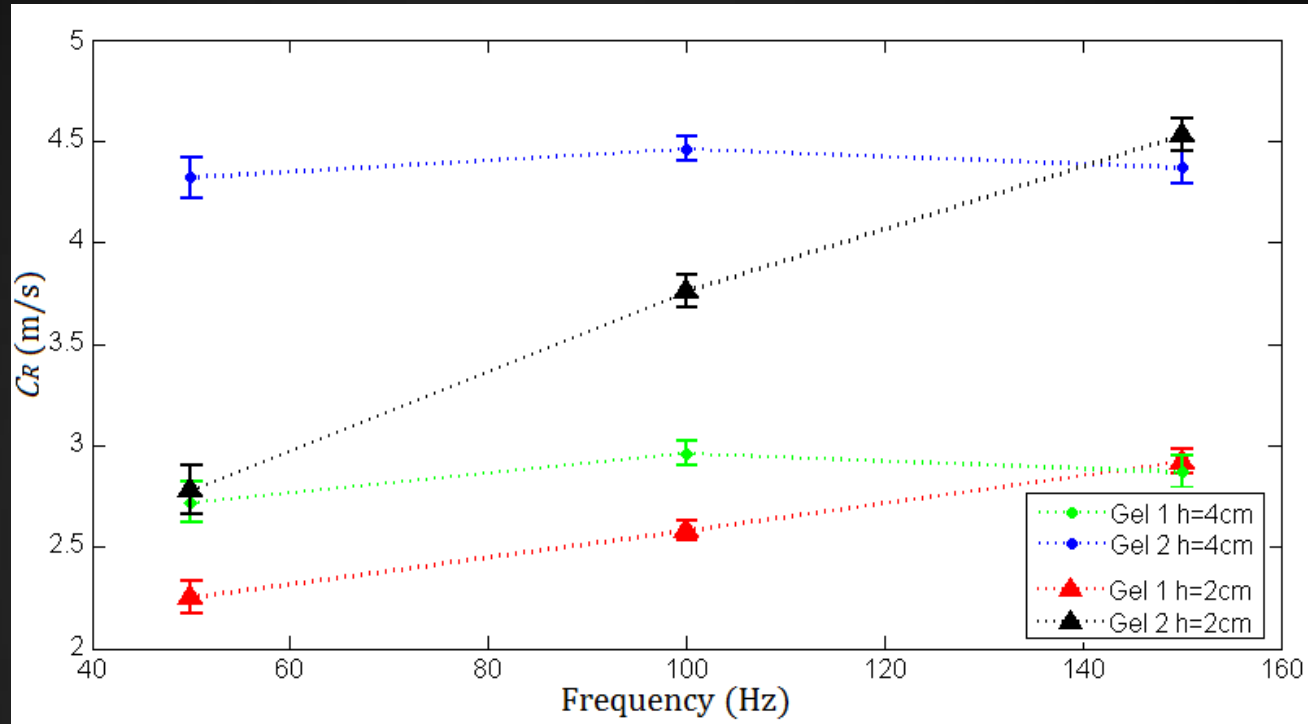
F_0 - función de Rayleigh:

$$F_0(\zeta) = (2\zeta^2 - \eta^2)^2 - 4\zeta^2 \sqrt{\zeta^2 - \eta^2} \sqrt{\zeta^2 - 1}$$

- Implementación de un algoritmo de inversión basado en el modelo de Miller y Pursey, 1954.
- A través del mismo, obtenemos numéricamente una curva c_a/c_s para una frecuencia dada, a partir de la cual se puede recuperar el valor real de velocidad a partir de una única medida experimental.

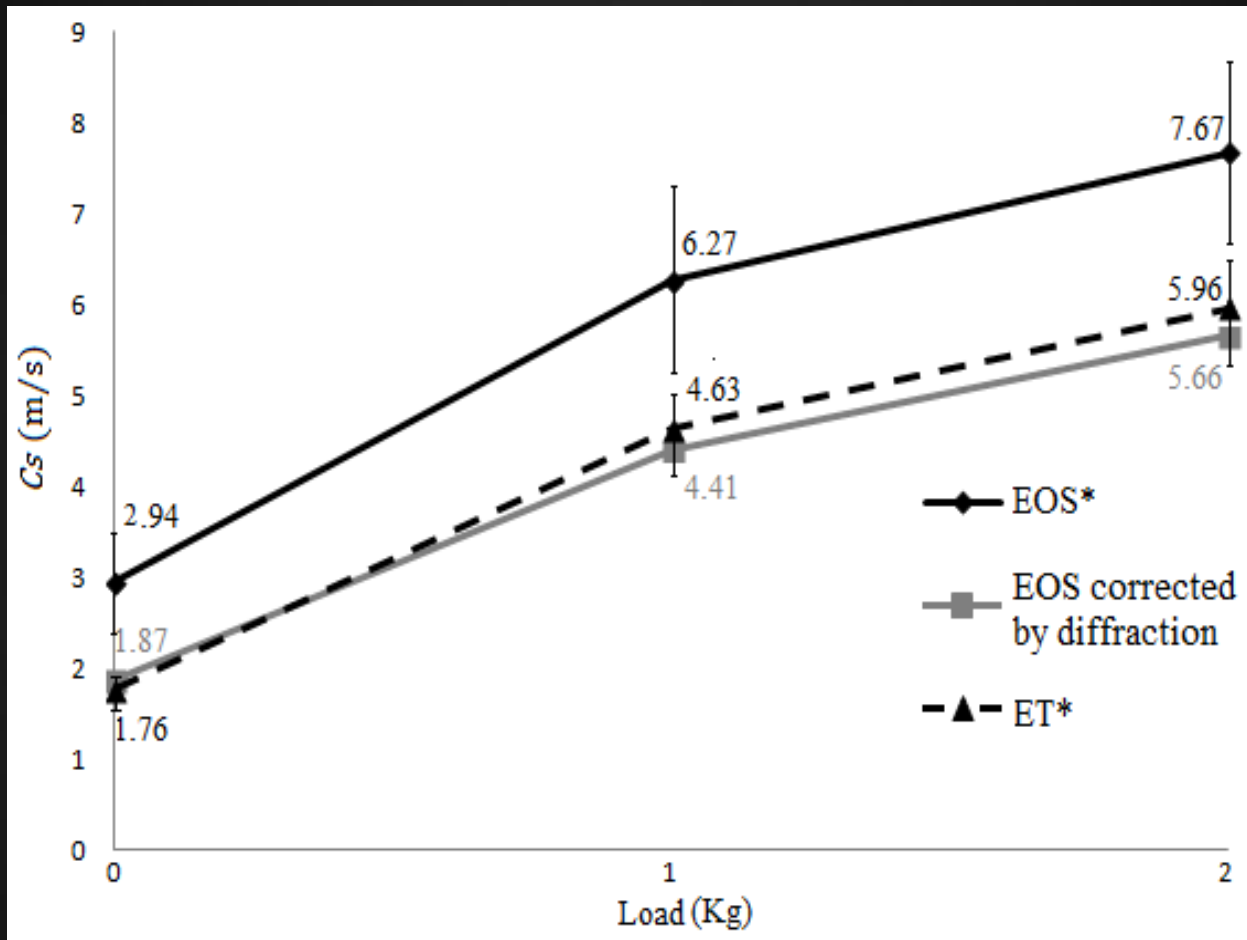


Resultados: algoritmo de inversión aplicado a geles N°1 y N°2 intactos y con corte horizontal



- Se corrige el efecto de difracción en ambos casos, ya que en ninguno se aprecia el patrón dispersivo característico de dicho efecto.
- Desaparece el efecto de difracción y se recupera el patrón dispersivo característico del efecto de ondas guiadas (coherente con la teoría ya que $h=2$ cm).
- Valor obtenido a 150Hz recupera el valor obtenido para todas las frecuencias con $h=4$ cm. Por tanto, para condiciones experimentales tal que $x>3$ podemos despreciar el efecto de ondas guiadas.

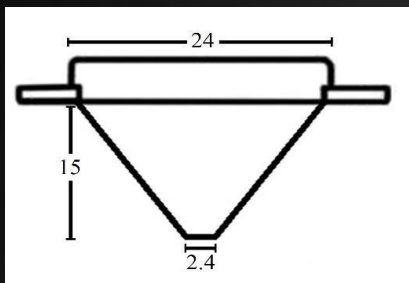
Resultados: algoritmo de inversión aplicado a medidas en bíceps braquial



- Desaparece el efecto de difracción, por lo cual la EOS ya no sobreestima los valores de velocidad, ajustándose ahora éstos muy bien a los brindados por la ET.

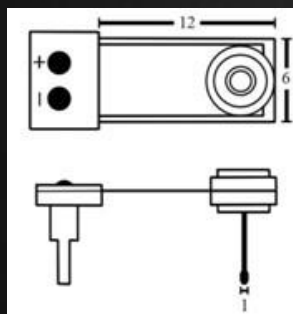
• Corrección mecánica por modificación de los sensores

*Se implementaron las siguientes adaptaciones mecánicas a nivel de los sensores piezoeléctricos, con el objetivo de disminuir su área de contacto manteniendo el área efectiva:



Mediciones a 100Hz en gel clibrado Cirs Elasticity Quality Assurance Phantom (modelo 049). Velocidad brindada por **fabricante**: $C_R = 2.9 \pm 0.23$ m/s

Resultados tras 10 medidas: $C_R = 3.20 \pm 0.19$ m/s



Gel N°3:

- 3% gelatina, 2% agar
- Dimensiones: 12x12x6 cm³
- Elasticidad según ET: 4.68 ± 0.08 m/s

| | Frecuencia (Hz) | | | | | |
|-----|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 |
| 6.0 | 4.62 (0.12) | 4.70 (0.11) | 4.87 (0.22) | 4.87 (0.06) | 4.76 (0.19) | 4.72 (0.05) |
| 1.0 | 1.47 (0.15) | 2.73 (0.17) | 3.98 (0.08) | 4.73 (0.09) | 4.88 (0.07) | 4.87 (0.12) |

6 cm no hay difracción ; 1cm se recupera el efecto de ondas guiadas

CONCLUSIONES:

- Los métodos elastográficos constituyen una herramienta útil para caracterizar las propiedades mecánicas de los tejidos biológicos blandos de un modo no invasivo-destrutivo
- Los métodos ultrasonoros tienen mayor resolución espacial pero pueden resultar costosos
- Los métodos de baja frecuencia como la EOS aparecen como una alternativa viable ante estos últimos, para satisfacer demandas dentro de determinadas áreas de la medicina y la industria.
- Entre sus ventajas se cuentan su bajo costo, carácter no invasivo-destrutivo, aplicabilidad *in vivo*, medición en tiempo real, fácil manejo y tamaño reducido (transportabilidad).

Muchas gracias