

Deteksjon og avbildning av kontrastbobler ved høye frekvenser

Eli-Anne Marthinsen

Master i elektronikk

Oppgaven levert: Juni 2007

Hovedveileder: Ilangko Balasingham, IET

Biveileder(e): Bjørn Angelsen, ISB

Oppgavetekst

Denne oppgaven vil være en videreføring av et prosjektarbeid som ble påbegynt høsten 2006. Et av hovedformålene for prosjektet var å sette opp et velfungerende laboratorieoppsett for kontrastdeteksjon ved høye frekvenser. Til dette ble det brukt en ny kontrastdeteksjonsmetode som benytter seg av de akustiske egenskapene til kontrastboblene. Metoden baserer seg på å sende to pulser samtidig, der den ene pulsen manipulerer kontrastboblene, mens den andre pulsen avbilder kontrastboblene i to forskjellige faser. Ved å bruke en subtraksjonsteknikk på to etterfølgende pulser, sitter en igjen med et deteksjonssignal som bare skyldes kontrastboblene mens vevet rundt blir undertrykt. I denne oppgaven skal metoden undersøkes for høyfrekvent kontrastavbildning med ulike kombinasjoner av manipulasjonspulser og avbildningspulser, samt at det skal gjøres opptak og analyse av RF-data. Det er også aktuelt å se om fantomet i laboratorieoppsettet kan forbedres for kontrastdeteksjon.

Oppgaven gitt: 15. januar 2007
Hovedveileder: Ilangko Balasingham, IET

Sammendrag

Et hovedformål med denne oppgaven har vært å teste hvorvidt en ny kontrastdeteksjonsmetode fungerer ved høyfrekvent avbildning. Metoden utnytter de akustiske sprederegenskapene til kontrastboblene, slik at kontrastsignalet detekteres og vevssignal undertrykkes. Ved positive trykk vil en boble komprimeres, ved negative trykk vil den ekspanderes, og på grunn av de akustiske egenskapene vil boblen spre ulik energi i de to tilfellene. Metoden baserer seg på at to pulser sendes samtidig, der den ene pulsen er en lavfrekvent manipulasjonspuls som gjør at boblen resonerer, og den andre pulsen er en høyfrekvent avbildningspuls som avbilder boblen. Først sendes avbildningspuls på en bølgetopp på manipulasjonspuls og avbilder boblen under påvirkning av positivt trykk, deretter sendes avbildningspuls i en bølgebunn og avbilder boblen under påvirkning av negativt trykk. De to avbildningene trekkes så fra hverandre, og man sitter igjen med et deteksjonssignal som bare skyldes kontrastboblene mens vevet rundt blir undertrykt. Det er gjort eksperimenter med metoden i et fantom, der eksterne prober er brukt for å sende de lavfrekvente manipulasjonspulsene (1 MHz, 3.5 MHz og 5 MHz), og en høyfrekvent smådyrskanner er brukt for å sende de høyfrekvente avbildningspulsene (20 MHz og 25 MHz). Røret i fantomet har vært av silikon med indre diameter på 2 mm, og SonoVue har blitt brukt som kontrastmiddel. For ulike manipulasjonstrykk har det blitt tatt bildeopptak av bobledestruksjon, kontrastmålinger i vanlig modus og i lyttemodus på skanneren, samt opptak av RF-data på oscilloskop. Resultatene viste at SURF Imaging fungerte for kontrastdeteksjon med de ulike frekvenskombinasjonene som ble brukt, men at metoden destruerte bobler ved høyere manipulasjonstrykk. I kontrastmålingene ble det observert et lavfrekvent signal som ble liggende oppå kontrastsignalet i alle målingene i M-mode. Dette signalet skyldtes antageligvis spekulær refleksjon fra rørveggen. I lyttemodus så det ut til at gjennomslaget var en kombinasjon av både ulineær spredning fra boblene og lineær spredning fra rørveggen, avhengig av hvilken manipulasjonsfrekvens som ble brukt. Det lavfrekvente gjennomslaget ble sterkere for både høyere manipulasjonsfrekvenser og manipulasjonstrykk. Dette indikerte at SURF Imaging ikke fungerte like godt for alle frekvenskombinasjoner. RF-opptakene bar preg av mye klipping, noe som gjorde prosessering vanskelig. Videre arbeid vil være å ta nye RF-opptak som ikke inneholder klipping, slik at prosessering og analyse av RF-data blir mulig. Det er også aktuelt å teste SURF Imaging med flere frekvenskombinasjoner, samt å prøve ut rør av ulikt materiale i fantomet.

Forord

Denne rapporten er et resultat av en masteroppgave utført ved Institutt for Elektronikk og Telekommunikasjon (IET) ved NTNU våren 2007. Arbeidet har foregått på Institutt for Sirkulasjon og Bildediagnostikk (ISB) ved Medisinsk Teknisk Forskningscenter. Spesielt takk til mine praktiske veiledere Post doc. Svein-Erik Måsøy og avdelingsingeniør Halvard Kaupang for særdeles god hjelp og støtte underveis, spesielt med tanke på det praktiske laboratoriearbeidet, men også i det teoretiske arbeidet. Jeg vil også rette en takk til forsker Rune Hansen og senioringeniør Tonni F. Johansen som har bidratt med sin kompetanse underveis. I tillegg vil jeg takke avdelingsingeniør Ketil Jensen og avdelingsingeniør Arnfinn Sira for hjelp med fantomet i laboratorieoppsettet, og stipendiat Øyvind Standal for hjelp til prosessering av RF-data. Til slutt vil jeg rette en takk til VisualSonics i Toronto og de ansatte ved forsøksdyravdelingen ved ISB for deres positive innstilling og øvrig hjelp rundt organisering og arbeid med Vevo 770. Bildet på forsiden av denne oppgaven brukes forøvrig etter tillatelse av Ross Williams, Sunnybrook Health Sciences Centre.

Trondheim, 17. juni 2007

Eli-Anne Marthinsen

Innhold

1	Introduksjon og motivasjon	1
1.1	Oppgaven	1
1.2	Kontrastmidler i ultralyd	1
1.2.1	Historikk	3
1.2.2	Krav til dagens kontrastmidler	3
1.3	Den ideelle kontrastdeteksjonsmetode	3
1.4	Applikasjoner	4
1.4.1	Kreft	4
1.4.2	Dyreindustri	9
2	Teori	11
2.1	Bobleegenskaper	11
2.1.1	Resonansfrekvens	12
2.1.2	Spredetverrsnitt	14
2.2	Boblebevegelse	15
2.2.1	Rayleigh-Plesset-ligningen	15
2.2.2	Boble som lineær oscillator	16
2.3	Mekanisk Indeks	17
2.4	Bølgeligningen	18
2.4.1	Utledning av lineær bølgeligning	18
2.4.2	Ulineær bølgeforplantning	20
3	Metode og målinger	23
3.1	SURF Imaging	23
3.1.1	Prinsipp og virkemåte	23
3.1.2	Fordeler og begrensninger	24
3.2	Oppsett og målinger	26
3.2.1	Vevo 770 og prober	27
3.2.2	Fantomet	28
3.2.3	SonoVue	29
3.2.4	Måleoppsett	31
3.2.5	Forberedelser	32
3.2.6	Bobledestruksjon	34
3.2.7	Kontrastmålinger	34
3.2.8	Opptak av RF-data	35
4	Resultater	37
4.1	Verifisering av SURF Imaging i PW Doppler mode	37
4.2	Bobledestruksjon	37

4.3	Kontrastmålinger	44
4.4	Opptak og prosessering på RF-data	49
5	Diskusjon	51
5.1	Verifisering av SURF Imaging i PW Doppler mode	51
5.2	Bobledestruksjon	51
5.3	Kontrastmålinger	52
5.4	Opptak og prosessering på RF-data	54
6	Konklusjon og videre arbeid	57
6.1	Videre arbeid	58
	Bibliografi	59
A	Utledning av ligning (2.11)	61
B	Innstillinger for bobledestruksjonsmålinger og kontrastmålinger	63
C	Øvrige resultater fra bobledestruksjonsmålinger	67
D	Øvrige resultater fra kontrastmålinger	77

Tabeller

1.1	Endring i svulststørrelse før og etter terapi med Trastuzumab ved brystkreft . . .	6
3.1	Probedata for RMV-probe med senterfrekvens 25 MHz	27
3.2	Probedata for lavfrekvente prober	28
3.3	Resonansfrekvens for enkeltbobler av SonoVue	29
4.1	Verdier for MI @ 15 mm dybde.	41

Figurer

1.1	Injeksjon av kontrastmiddel i venstre hjertekammer	2
1.2	Frekvensspekter til vev og blod	4
1.3	Levermetastase	5
1.4	Avbildning av prostata med og uten kontrastinjeksjon	7
1.5	Avbildning av godartet leversvulst med ultralyd, CT og MR	8
2.1	Boblebegevelse i et påtrykt akustisk felt	12
2.2	Ultralydpuls før og etter påvirkning av bobleoscillasjon	13
2.3	Resonansfrekvens som funksjon av boblediameter	14
2.4	Resonansfrekvens ved positiv og negativ trykkamplitude	14
2.5	Spredetverrsnitt som funksjon av frekvens	15
2.6	Trykk for en statisk gassboble i en væske	16
2.7	Masse-fjær-system	17
2.8	Forandring av volumelement	18
2.9	Ulineær bølgeforplantning	22
3.1	Prinsipp for kontrastdeteksjonsmetoden SURF	24
3.2	Skisse av en SURF-probe	25
3.3	Total båndbredde for en SURF-transduser	25
3.4	RMV-probe	27
3.5	Fantomet	28
3.6	SonoVue sett gjennom mikroskop	29
3.7	Blokkskjema over måleoppsett for bobledestruksjonsmålinger og kontrastmålinger.	30
3.8	Måleoppsett for bobledestruksjonsmålinger og kontrastmålinger.	30
3.9	Illustrasjon av trig, HF-puls og LF-puls i forhold til hverandre.	33
3.10	Illustrasjon av avstanden mellom hydrofonen og røret.	33
4.1	Bevis for SURF Imaging i PW Doppler mode for LF 1 MHz og HF 20 MHz	38
4.2	Bevis for SURF Imaging i PW Doppler mode for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz	38
4.3	Bevis for SURF Imaging i PW Doppler mode for LF 5 MHz og HF 25 MHz	39
4.4	Eksempel på ikke-destruksjon og destruksjon av bobler.	39
4.5	Bobledestruksjon for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa.	41
4.6	Bobledestruksjon for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa.	42
4.7	Bobledestruksjon for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 100 kPa.	43
4.8	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa.	44
4.9	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa.	45
4.10	Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 40 kPa.	45
4.11	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa.	46
4.12	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa.	46

4.13	Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 80 kPa.	47
4.14	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 140 kPa.	47
4.15	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 140 kPa.	48
4.16	Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 140 kPa.	48
4.17	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz i lyttemodus i PW Doppler mode.	49
4.18	RF-opptak i baseline og med kontrast.	50
5.1	Spekulær refleksjon av LF fra rørveggen.	53
5.2	Skisse av båndbredden til en HF-probe med senterfrekvens 25 MHz.	54
5.3	Fouriertransformpar.	55
C-1	Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa.	68
C-2	Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa.	68
C-3	Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa.	69
C-4	Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa.	69
C-5	Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa.	70
C-6	Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 0 kPa.	70
C-7	Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa.	71
C-8	Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa.	71
C-9	Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa.	72
C-10	Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa.	72
C-11	Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa.	73
C-12	Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 140 kPa.	73
C-13	Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 0 kPa.	74
C-14	Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 40 kPa.	74
C-15	Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 60 kPa.	75
C-16	Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 80 kPa.	75
C-17	Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 120 kPa.	76
C-18	Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 140 kPa.	76
D-1	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 0 kPa.	77
D-2	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa.	78
D-3	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa.	78
D-4	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa.	79
D-5	Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa.	79
D-6	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 0 kPa.	80
D-7	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa.	80
D-8	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa.	81
D-9	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa.	81
D-10	Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa.	82
D-11	Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 0 kPa.	82
D-12	Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 60 kPa.	83
D-13	Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 100 kPa.	83
D-14	Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 120 kPa.	84

Kapittel 1

Introduksjon og motivasjon

I dette kapitlet beskrives først målet med oppgaven, deretter introduseres konseptet med kontrastbobler og hva som gjør disse til et nyttig verktøy innen ultralyd avbildning. Videre blir det sagt litt om historikken rundt kontrastbobler, hva slags krav som stilles til et kontrastmiddel, og litt om den ideelle kontrastdeteksjonsmetode. Til slutt nevnes noen av de praktiske bruksområdene der kontrastmidler kan være nyttig, der sykdommen kreft er spesielt vektlagt.

1.1 Oppgaven

Denne oppgaven er en videreføring av et prosjekt som ble påbegynt høsten 2006. I prosjektet ble det etablert et laboratorieoppsett der kontrastdeteksjon var mulig for høye frekvenser ved bruk av en ny kontrastdeteksjonsmetode kalt SURF Imaging. Metoden SURF Imaging blir nærmere beskrevet i 3.1, men prinsippet for metoden er at det brukes to ulike pulser med ulike frekvenser. Den ene pulsen manipulerer kontrastboblene, mens den andre avbilder kontrastboblene i to forskjellige faser. Ved å bruke en subtraksjonsteknikk på to etterfølgende SURF-pulser, sitter man igjen med boblesignalet mens vevsignalet blir undertrykt.

I prosjektet ble det gjort opptak med manipulasjonspuls på 1 MHz og avbildningspuls på 20 MHz. Det ble hovedsakelig gjort observasjoner i form av ultralydbilder. Hovedkonklusjonen ble at SURF-metoden fungerte med denne frekvenskombinasjonen, men at fantomet som ble designet ikke fungerte like godt for høyere avbildningsfrekvenser. Denne masteroppgaven vil gå ut på å gjøre lignende forsøk i laboratoriet, men med flere kombinasjoner av frekvenser på SURF-pulsene. I tillegg skal opptak og analyse av RF-data gjøres. Det blir også aktuelt å se om fantomet kan forbedres for høyfrekvent kontrastdeteksjon ved å bytte ut røret.

1.2 Kontrastmidler i ultralyd

Prinsippet med ultralyd er å detektere overgangene mellom ulike strukturer i kroppen, slik at for eksempel organer og blodårer kommer til syne på et ultralydbilde. Strukturene i kroppen skiller seg fra hverandre ved deres akustiske impedans, slik at ved hver overgang der den akustiske impedansen endres vil en ultralydstråle reflekteres tilbake. Jo større endring av akustisk impedans, desto mer ultralyd spres tilbake [31].



Figur 1.1: Til venstre: Venstre hjertekammer før injeksjon av kontrastmiddel. Til høyre: Venstre hjertekammer etter injeksjon av kontrastmiddel. Figuren er hentet fra [19].

I noen tilfeller kan det ofte være vanskelig å se overgangene mellom for eksempel blod og vev, og derfor tar man i bruk kontrastmidler i ultralyd. Det som gjør kontrastmidler så spesielt, er at kontrastbobler har en mye større akustisk impedans i forhold til blod, og dermed får man et mye sterkere ekko tilbake enn dersom kontrastboblene ikke hadde vært til stede. Dette gjør det lettere å avbilde blodårer og organer som inneholder mye blod [21].

I andre tilfeller kan det være aktuelt å avbilde hvordan blodet strømmer inn og ut av et organ, og til dette er bruk av kontrastmiddel nyttig. Etter en injeksjon av kontrastmiddel i en blodåre, tar det kun noen få sekunder før man ser tydelig på ultralydbildet at kontrastboblene forsterker blodsignalet. Et bildeeksempel på dette vises i Figur 1.1.

Ved å studere ultralydbildet kan man følge den dynamiske inn- og utvaskningen i organet, noe som kan være nyttig i en diagnostisk situasjon. Etter ca 3-5 minutter, avhengig av type kontrastbobler, vil gassen diffundere ut av boblene og ventileres ut av lungene. Det er altså begrenset hvor lenge man kan avbilde blod med kontrastmiddel. Restene av bobleskallet fanges opp og drepes av makrofagene i leveren, slik at ikke skallrestene forblir i sirkulasjonssystemet og skaper infeksjoner [14].

Kontrastmidler kan også brukes til å bestemme blodhastigheter. Det finnes gode og etablerte metoder til deteksjon av blodhastighet, men disse metodene kommer til kort i mikrovaskulære områder der blodet strømmer med lav hastighet i de trange blodårene. Noen eksempler på kliniske applikasjoner der kontrastmidler blir brukt blir videre belyst i avsnitt 1.4.

Til tross for at kontrastmidler er et ypperlig redskap til bedre avbildning, finnes det også ulemper ved dette. Ulempen ligger først og fremst i at man må injisere kontrastmiddelet i pasienten. Dette kan føre til ubehag, og i verste fall kan en injisering fremkalle allergiske reaksjoner eller andre alvorlige bivirkninger hos pasienten. Bruk av kontrastmiddel fører til ekstra kostnader i det at kontrastmiddelet i seg selv koster penger, samt at flere helsepersonell kreves for undersøkelsen. I vanlig ultralyd kan det holde med en lege som foretar undersøkelsen, mens ved injeksjoner trenger man minst en ekstra sykepleier som setter kontrastsprøyten, samt at han eller hun tilser at alt går riktig for seg i henhold til pasienten. Boblene har dessuten en viss levetid, noe som også setter ekstra krav til undersøkelsen. Man prøver derfor helst å unngå injeksjoner der dette er mulig, men i visse tilfeller er det nødvendig å bruke kontrast.

1.2.1 Historikk

Nytteverdien av mikrobobler i ultralyd ble oppdaget ved en tilfeldighet av Gramiak og Shah i 1968 da de skulle avbilde aorta og hjertet [15, 26]. Ved å sprøyte inn et fargestoff som de ristet opp på forhånd, oppdaget de en dramatisk forbedring av ultralydbildene. Grunnen til denne forbedringen var at det ble produsert små bobler ved innsprøytingen av fargestoffet. Effekten var riktignok kortvarig, men etter denne oppdagelsen ble forskningen på bruken av mikrobobler i ultralyd satt i gang. I begynnelsen ristet man opp saltholdige løsninger slik at luftbobler ble dannet, og man sprøytet dette inn i blodet. Man fant ut at luftbobler var store og hadde kort levetid i blodet, og i årene rundt 1980 ble det gjort flere observasjoner som førte til at det ble laget mer stabile og mindre mikrobobler som hadde lenger levetid og som passerte lettere gjennom blodårene. I 1984 viste Feinstein et al. at mikrobobler som var omsluttet av et skall av proteinet albumin var stabile nok til å passere lungene og frem til venstre hjertekammer uten å bli ødelagt. Etter dette steg interessen vesentlig for å lage kommersielle tilgjengelige kontrastmidler som kunne godkjennes for klinisk bruk, og i 1994 ble Albunex det første kontrastmiddelet som ble godkjent av FDA¹ i USA [17]. Siden den gang har flere kontrastmidler kommet på banen, og utviklingen av stadig bedre mikrobobler pågår fremdeles.

1.2.2 Krav til dagens kontrastmidler

For at et kontrastmiddel skal bli godkjent til bruk i praksis, stilles det visse krav [5]. Kontrastboblene skal

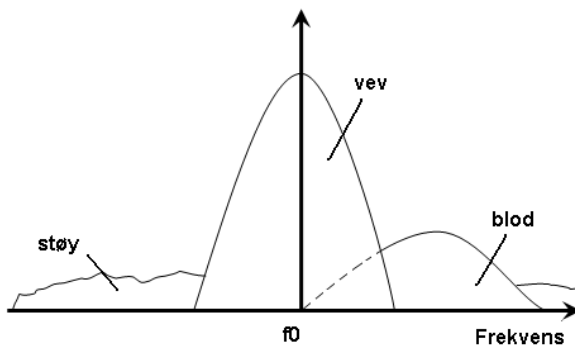
- ikke være giftige
- være lette å injisere i blodbanen
- forbedre minst én av de akustiske egenskapene som er med på avbildningsprosessen
- være stabile under den diagnostiske undersøkelsen

Det siste punktet innebærer at boblene må kunne passere lungesystemet uten å ødelegges, samtidig som de må kunne passere de minste blodårene uten å sette seg fast.

1.3 Den ideelle kontrastdeteksjonsmetode

Det å avbilde strukturer i kroppen med god oppløsning er ikke alltid like enkelt. For å få god bildeoppløsning er det nødvendig å bruke høy frekvens under avbildning, da både lateral og radiell oppløsning er avhengig av frekvensen til ultralydpulsen [2]. I tillegg er det slik at dempningen av strålen innover i vevet øker med høyere frekvens, og dette betyr at strålen ikke klarer å gå så dypt ned i vevet dersom frekvensen er høy. Gjennomsnittsverdien for dempning i vev er 0.5 dB/cm/MHz. For å få tilfredsstillende inntrengning er det altså nødvendig å ha lav frekvens, noe som igjen kan gå ut over oppløsningen og bildekvaliteten. Inntrengning og oppløsning er et kompromiss innen ultralyd avbildning en må ta hensyn til. Med andre ord er det mer vrient å avbilde de dype små blodårene i kroppen der blodet strømmer sakte. Den lave blodhastigheten gjør det vanskelig å bruke de etablerte Doppler-teknikkene til avbildning, der deteksjonen avhenger av et dopplerskift i mottatt signal. Lave blodhastigheter vil gi svake dopplerskift, og dermed blir det vanskelig å skille blodsignalet fra vevsignalet. Se Figur 1.2.

¹Food and Drug Administration



Figur 1.2: Frekvensspekter til vev og blod. Rundt fundamentalfrekvensen vil det detekteres mye vevssignal og lite blodsignal.

I disse tilfellene er bruk av kontrastbobler nødvendig, siden boblene forsterker blodsignalet og gjør det mulig å detektere blodsignalet i de dype årene. Det er i tillegg nødvendig å ha en god kontrastdeteksjonsmetode som i dette tilfellet detekterer selve blodstrømmen og ikke bevegelsen av blodåreveggen. En ideell kontrastdeteksjonsmetode må derfor undertrykke vevet samtidig som den forsterker boblesignalet uten å ødelegge boblene.

Metodene for kontrastdeteksjon som eksisterer i dag fungerer godt for lavfrekvente applikasjoner. De opererer ved resonansfrekvenser mellom ca. 1-3 MHz, og det er størrelsen på boblene som begrenser dette frekvensområdet. Mer om resonansfrekvens og boblestørrelse i avsnitt 2.1. Det har etter hvert blitt et større behov for å avbilde ved høyere frekvenser, og dermed får man et problem med resonansfrekvens og størrelse på boblene. Dagens deteksjonsmetoder strekker ikke til ved dette formålet, og det er behov for nye deteksjonsmetoder som takler avbildning ved høyere frekvenser.

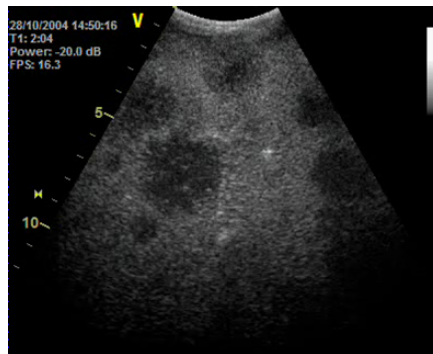
1.4 Applikasjoner

De vanligste anvendelsene for ultralyd kontrastmidler i dag er ved undersøkelse av blodgjennomstrømming i hjerte og lever, men det brukes også ved avbildning av blant annet stenoser², dype blodårer, bukspyttkjertelen, nyrene, milten, plakk i karotis, lymfekjertlene og prostatakjertelen [19, 27]. I alle tilfellene blir kontrastmiddelet brukt for å forsterke blodsignalet som i seg selv kan være svakt. Et annet nyttig bruksområde for ultralyd kontrastmidler er avbildning av kreftsvulster. Det neste avsnittet tar for seg dette.

1.4.1 Kreft

Det finnes mange ulike typer kreftsykdommer, men felles for alle kreftsykdommene er at de oppstår ved ukontrollert celledeling [22]. I kroppen produseres det nye celler kontinuerlig ved at cellene deler seg i to, og dersom det skjer en feil i denne celledelingen kan cellene begynne å dele seg ukontrollert. De nye cellene fungerer ikke lenger slik de skal, og i tillegg vil den ukontrollerte veksten gjøre at cellene hoper seg opp og danner en kreftsvulst. Det

²Unormal innsnevring i blodåren [35].



Figur 1.3: Levermetastase. De mørke områdene i leveren viser områder med kreftsvulster. Figuren er hentet fra [27].

spesielle med kreftsvulster er at de danner sitt eget blodåresystem slik at de får tilstrekkelig med oksygen og næringsstoffer til å vokse seg større, såkalt angiogenese. Nettverket av blodårer som kreftsvulsten danner vil ikke ligne det normale blodåresystemet i kroppen, men vil bestå av snirklete og rare blodårer. Det som gjør ultralyd kontrastbobler til et så kraftig verktøy er at de vil følge blodbanene, noe som gjør det lettere å kunne se unormaliteter som skyldes kreftsvulstens blodårenettverk. Det kan generelt være vanskelig å oppdage en kreftsvulst, selv med kontrastmidler, men sjansen for å oppdage en svulst kan bli større. Bruk av kontrastmiddel kan derfor øke sjansen for mer nøyaktig diagnose på et tidligere stadie i undersøkelsesprosessen. Jo tidligere en kreftsvulst oppdages, jo større er sjansen for å bli helbredet fra en kreftsykdom med rett behandling. Figur 1.3 viser et eksempel på avbildning av levermetastaser, det vil si svulster som har spredd seg til leveren ved at kreftceller fra et annet sted i kroppen har blitt ført dit med blodet. De mørke områdene i ultralydbildet insinuerer at det er flere kreftsvulster i denne leveren.

I Norge får 1 av 3 kreft i løpet av livet, og forekomsten av kreft er økende [22]. Det kan være mange ulike årsaker til den økte kreftforekomsten, men først og fremst skyldes det at andelen av eldre personer i befolkningen øker. Eldre personer er mer utsatt for kreft enn yngre personer. Det er også observert at livsstilsfaktorer som overvekt, lav fysisk aktivitet og røyking av tobakk kan gi økt kreftfare. Dessuten har utstyret for diagnostisering blitt stadig forbedret slik at man oppdager flere tilfeller enn tidligere.

Brystkreft

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner [22]. I 2005 var det 2798 personer som fikk diagnosen brystkreft i Norge, og av disse var 18 menn [8]. Brystet består av kjertler og vev som endres med alderen. Gjennom hele livet fra puberteten påvirkes brystkjertelvevet av kvinnelige kjønnshormoner (østrogener), og det er sannsynlig at disse hormonene spiller en viktig rolle ved utvikling av brystkreft. De fleste typer brystkreft utgår fra brystkjertlene. Generelt er helbredelsesutsiktene gode for personer med brystkreft, men det forutsetter at diagnosen stilles på et tidlig stadie. Da er det viktig med gode undersøkelser, både selvundersøkelse og undersøkelse hos lege. Dersom mistanken om brystkreft foreligger vil kartleggingen foregå på følgende måte [22]: 1. Klinisk undersøkelse hos lege. 2. Mammografi. 3. Ultralyd. 4. Celleprøve for å avgjøre om svulsten er ondartet eller godartet. 5. Vevsprøve for å kartlegge kreftcellenes egenskaper. Ultralyd alene er ikke tilstrekkelig for å påvise en kreftsvulst, men det kan være et supplement til mammografi som bidrar til å stille en mer nøyaktig diagnose [29]. Ved mistanke

Table 1 Antero-posterior and transverse diameters variation (Δ) in six patients before and after therapy with Trastuzumab

Patient	Sonovue + Trastuzumab (6 patients)					
	Antero/posterior diameter			Transverse diameter		
	Before	After	Δ	Before	After	Δ
1	12	8	4	42	20	22
2	18	13	5	21	15	6
3	16	12	4	23	18	5
4	17	15	2	34	36	-2
5	16	17	-1	32	33	-1
6	12	10	2	25	19	6

Tabell 1.1: Endring i svulststørrelse før og etter terapi med Trastuzumab ved brystkreft. 5 av 6 pasienter får redusert kreftsvulst etter terapi. Tabellen er hentet fra [12].

om væskefylte hulrom (cyster) i brystet er ultralyd spesielt nyttig. Ved å føre en nål inn i cysten ved hjelp av ultralydapparatet kan cysten tømmes for væske, og man kan finne ut om det er en svulst man ser i mammografiundersøkelsen.

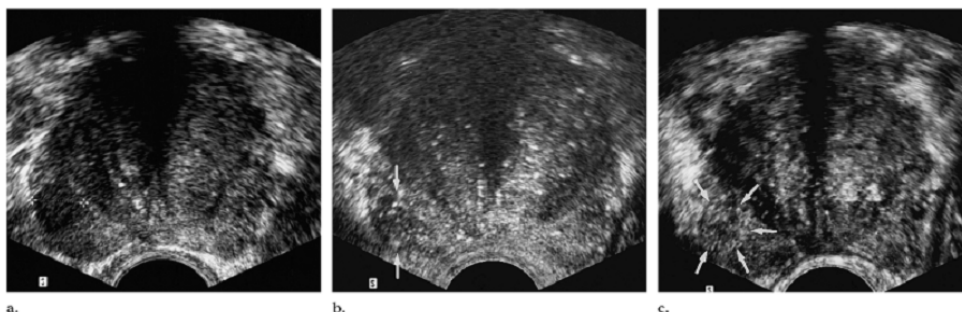
Det er gjort mange studier rundt brystkreft, blant annet ble det i 2005 publisert en italiensk studie der man hadde som mål å se hvorvidt bruken av kontrastmidler i ultralyd kunne være nyttig for deteksjon og karakterisering av kreftsvulst i brystet, og for å se om man kunne forutsi responsen av terapi ved brystkreft [12]. I den første delen av studiet ble ultralyd kontrastavbildning brukt for å karakterisere fire ulike typer svulster i størrelse 2 cm og mindre i 50 pasienter. Resultatene ble sammenlignet med histologiske prøver fra operasjon eller biopsi³. Resultatene ble negative da det ikke ble detektert betydningsfulle forskjeller i karakteristikkene til de ulike type svulstene ved bruk av ultralyd kontrastavbildning. I den neste delen av studiet ble seks pasienter med svulster større enn 1 cm plukket ut til å gjennomgå to ultralydundersøkelser, en undersøkelse før og etter såkalt Trastuzumab-terapi. Trastuzumab er en metode der kreftcellene utsettes for antistoffer som gjør at celledelingen reduseres [35]. Effekten av terapien ble evaluert ved å se på volumreduksjonen av svulsten. Tabell 1.1 viser de kvalitative resultatene fra denne delen av studiet, der ultralyd med bruk av kontrastmiddelet SonoVue viste volumreduksjon i svulsten for fem av seks pasienter etter terapi. Konklusjonen på hele studiet ble derfor at kontrastforsterket ultralyd ikke ga noe tilleggsinformasjon i forhold til vanlig B-mode avbildning⁴ med tanke på å skille ulike kreftsvulster i bryst, men at det var et lovende verktøy for å evaluere responsen av Trastuzumab-terapi.

Prostatakreft

Prostatakreft er den vanligste kreftformen hos menn [22]. I 2005 var det 3631 menn som fikk diagnosen prostatakreft i Norge [8], og omfanget av denne type kreft har økt de siste årene. Prostata er en kjertel som sitter rett under urinblæren. Det mannlige kjønnshormonet testosteron stimulerer til ytterligere celledeling slik at prostata vokser i størrelse med alderen. Forstørrelsen behøver ikke nødvendigvis tilsi at man skal utvikle kreft, men i mange tilfeller er dette forekommende. Det er også forskjell på veksthastigheten for ulike typer prostatakreft, slik at en pasient kan leve lenge med kreften uten å merke det dersom celledelingen skjer langsomt. Ofte er det slik at pasienten dør av andre årsaker før prostatakreften har forårsaket alvorlig skade. Som ved alle typer kreft er det også her viktig å oppdage kreften i tide for å

³Vevsprøve for å undersøke om en svulst er godartet eller ondartet [22].

⁴Vanligste type ultralydundersøkelse der bildet vises i gråtoner.



Figur 1.4: Avbildning av prostata med og uten kontrastinjeksjon. (a) Uten kontrast. (b) Med kontrast. (c) Med kontrast. Figuren er hentet fra [13].

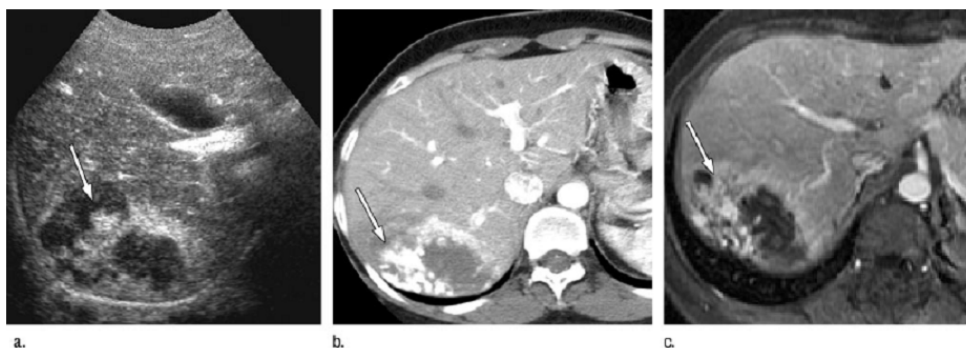
ha gode helbredelsesutsikter. Dersom mistanke foreligger er det derfor viktig å oppsøke lege. Diagnose stilles ved at legen undersøker prostata ved å kjenne på kjertelen via endetarmen eller at blodprøver viser forhøyet nivå av PSA (Prostata Spesifikt Antigen) [4]. For å stille en sikker diagnose er det ikke nok med denne blodprøven alene, men dersom man i tillegg bruker transrektal ultralyd og tar en prøve fra prostatakjertelen vil diagnosen bli enda mer sikker.

I 2001 ble det publisert en studie der man hadde undersøkt hvor godt man kunne detektere prostatakraft ved bruk av kontrastmiddel i transrektal ultralydabildning [13]. 60 pasienter ble undersøkt med ulike typer ultralydteknikker både med og uten innsprøytning av kontrastmiddelet Definity for å ha et sammenligningsgrunnlag. Biopsiprøver viste at 20 av pasientene hadde prostatakraft. Ved vanlig avbildning uten kontrast (baseline) ble prostatakraft demonstrert i 14 områder hos 11 av pasientene, mens prostatakraft ble avbildet i 24 områder hos 15 av pasientene ved bruk av kontrast. Figur 1.4 viser forskjellen i avbildning med og uten kontrast, der Figur 1.4a er uten kontrast og Figur 1.4b og 1.4c er med kontrast. Sensitiviteten gikk fra å være 38% i baseline til å bli betydningsfulle 68% ved kontrastavbildning. Konklusjonen ble derfor at transrektal ultralyd med kontrast forbedret sensitiviteten for deteksjon av prostatakraft forutsatt at svulsten ikke var for liten i volum. I studiet blir det også nevnt at nye kontrastdeteksjonsteknikker er nødvendig dersom deteksjonen skal bli ytterligere forbedret. Det er nødvendig med teknikker som reduserer bobledestruksjon, samtidig som man har behov for bobler som resonerer ved høyere avbildningsfrekvenser enn 6-7 MHz som er vanlig ved avbildning av prostata.

Leverkreft

I 2005 var det 131 mennesker som fikk leverkreft i Norge [8]. Denne type kreft er forholdsvis sjelden, men det er desto mer vanlig at kreft fra andre steder i kroppen spres til leveren. Leverkreft er en alvorlig sykdom som sjelden gir symptomer før leveren er alvorlig angrepet av kreft. Er sykdommen i et tidlig stadie der svulsten er liten kan kreften i noen tilfeller fjernes ved operasjon, men dersom kreften har spredd seg til både høyre og venstre del av leveren er det ikke mulig å fjerne kreften ved operasjon [18]. Dersom kreften i leveren skyldes spredning av kreft fra andre organer hjelper det heller ikke å fjerne kreften bare fra leveren, men ytterligere inngrep er nødvendig. Det er derfor viktig å kjenne til symptomene på denne type kreft, selv om symptomene dessverre ofte uteblir før svulsten har blitt for stor. Det er dessuten viktig for tidligere kreftopererte pasienter å gå til jevnlig undersøkelse for å finne eventuell spredning til leveren, og dette kan blant annet gjøres ved ultralyd, CT eller MR. CT⁵

⁵Computertomografi



Figur 1.5: Avbildning av godartet leversvulst med ultralyd, CT og MR. (a) Ultralyd med kontrast. (b) CT med kontrast. (c) MR med kontrast. Figuren er hentet fra [9].

er en røntgenundersøkelse som gir tverrsnittbilder av kroppen, MR⁶ er en avbildningsteknikk der man utnytter kroppsvevets magnetiske egenskaper til avbildning ved å påtrykke et ytre magnetfelt [35].

Leveren har både arteriell og venøs blodforsyning [14]. Det arterielle blodet kommer fra hovedpulsåren aorta og forsyner leveren med oksygen via leverarterien, mens det venøse blodet kommer fra magesekken og tarmen via portvenen. Det arterielle og venøse blodet går sammen i leverens kapillærer, såkalte sinusoider. Satt i tidsperspektiv vil blodet fra leverarterien ankomme leveren før blodet fra portvenen. Dette kan utnyttes innen ultralyd kontrastavbildning for å karakterisere ulike typer svulster i leveren. Noen svulsttyper har bare arterier, slik som svulster fra spredning av tykktarmskreft. Disse har en særegenhet vet at de fylles opp med kontrast bare i den arterielle fasen i leveren. Etterhvert vil de andre delene av leveren bli fylt opp med kontrast i den venøse fasen, mens svulsten derimot blir tømt for kontrast og danner en mørk flekk i leveren på ultralydbildet.

Til nå har det vært usikkert i hvilken grad ultralyd kontrastavbildning er en god undersøkelsesmetode i forhold til CT og MR, og i januar 2007 ble det publisert en studie der man hadde sammenlignet de tre nevnte undersøkelsesmetodene på pasienter med svulster i leveren [9]. Hensikten var å se hvorvidt bilder fra ultralyd samsvarte med CT- og MR-bilder etter innsprøytning av kontrastmiddel. I forsøket deltok 135 pasienter med til sammen 144 typer svulster, deriblant ondartete svulster, godartete svulster og metastaser. Tilfeldige sett av bilder fra de ulike avbildningsteknikkene ble vist til tre utenforstående personer som hadde erfaring med å lese slike bilder, og disse hadde ingen tilknytning til pasientene. De tre utenforstående personene ble stilt de samme spørsmålene slik at man i ettertid kunne sammenligne deres mening. De skulle blant annet observere hvordan den arterielle og venøse fasen i leveren utartet seg i de ulike bildene. Resultatet var lovende idet ultralyd viste stor overensstemmelse med CT og MR avbildning etter at kontrastmiddel hadde blitt sprøytet inn. Én av bildeseriene vises i Figur 1.5, der alle bildene viste et lignende mønster i den arterielle fasen for en godartet leversvulst. Pilene i figuren peker på området der leveren med svulsten ligger. Overensstemmelsen var litt mindre for den venøse fasen, men dette skyldtes antageligvis at kontrastmiddel for CT og MR har en tendens til å diffundere ut av organet til forskjell fra kontrastboblene i ultralyd. Konklusjonen ble derfor at ultralyd kan være en like god avbildningsmetode som CT og MR ved bruk av kontrastmiddel.

⁶Magnetisk Resonans

1.4.2 Dyreindustri

Før man kan bruke nye kontrastmetoder i klinikken er det nødvendig å utføre *in vitro*⁷ og *in vivo*⁸ studier innenfor kontrollerte rammer. Ved å benytte rotter og mus i forskning, kan man for eksempel finne ut hvordan medikamenter tas opp og virker på disse, og ut fra dette trekke paralleller til mennesker. Forskning på dyr er derfor et viktig forskningsområde som bidrar til å få mer viten om sykdommer som til nå har vært vanskelige å forstå, som for eksempel kreft. Et musehjerne slår typisk 450-600 ganger i minuttet [24], og det er derfor helt avgjørende med høy tidsoppløsning under avbildningen for å kunne avbilde slike raske bevegelser. Høyfrekvente applikasjoner er derfor helt nødvendig innen dyreindustri, og da er det i tillegg viktig å ha gode avbildningsmetoder som takler de høye frekvensene. Hittil er det ingen kontrastdeteksjonsmetoder som fungerer godt ved høye frekvenser, noe som gjør behovet for dette stort.

⁷Forsøk på fantomer i laboratorier.

⁸Forsøk på levende dyr.

Kapittel 2

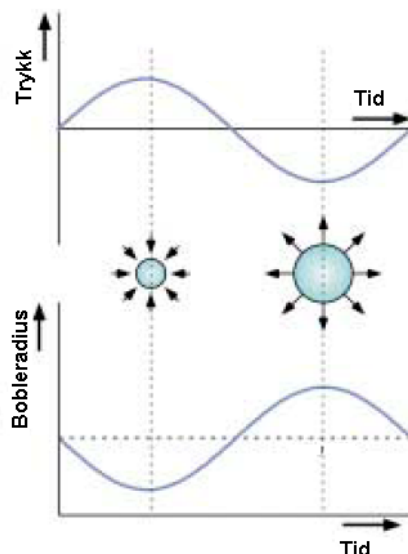
Teori

I dette kapitlet presenteres nødvendig bakgrunnsteori for å kunne analysere måleresultatene. En del av teorien er også presentert for å skape bedre forståelse av hvordan kontrastbobler oppfører seg og hva de blir påvirket av. Først introduseres ulike bobleegenskaper, deriblant resonansfrekvens og spredetverrsnitt, deretter beskrives boblebevegelse på matematisk form. Begrepet Mekanisk Indeks blir forklart, og til slutt kommer et avsnitt om bølgeligningen og ulineær bølgeforplantning.

2.1 Bobleegenskaper

Fra avsnitt 1.2.2 var et av kravene for et godkjent kontrastmiddel at boblene skulle være stabile under en diagnostisk undersøkelse. For å oppnå tilstrekkelig stabilitet er boblene derfor omgitt av et skall som sørger for at gassen inni boblene ikke skal oppløses i blodet for raskt. Skallet må være såpass sterkt at boblene kan passere lungene, og det må være lite nok til at boblene klarer å passere de små kapillærårene. Typisk diameter på boblene med skall er $2\text{-}5\mu\text{m}$, men dette avhenger av type kontrastmiddel. Til sammenligning har de røde blodcellene en diameter på ca. $7\mu\text{m}$ [19]. Et annet krav var at kontrastboblene ikke skulle være giftige. De er derfor laget slik at skallet og gassen i boblene består av stoffer som allerede finnes naturlig i kroppen. Skallet kan for eksempel bestå av forskjellige proteiner som eggehvite eller galaktose, mens gassen inni kan være luft eller en lavt oppløselig perfluorokarbon gass som nitrogen [27].

Som nevnt i avsnitt 1.2 har kontrastboblene stor akustisk impedans i forhold til blod, noe som gir sterk tilbakespredning av ekko. En annen egenskap med kontrastbobler er at de oscillerer når de blir truffet av ultralydbølger. De oscillerer både fordi de er mye mindre enn bølgelengden på ultralydsignalet, og fordi de har stor kompressibilitet [25]. Responsen fra boblene avhenger i stor grad av den akustiske trykkamplituden til ultralydbølgen [16]. For positive trykkamplituder vil boblene komprimeres, og for negative trykkamplituder vil de ekspanderes, se Figur 2.1. Siden boblediameteren er veldig mye mindre enn bølgelengden til ultralydsignalet, vil boblene enten komprimeres eller ekspanderes i løpet av en halvperiode. En boble kan derfor ikke være i to tilstander samtidig. Ved lave trykkamplituder ekspanderes og komprimeres boblene i samme relativ størrelse i forhold til likevekt, det vil si at boblene oscillerer tilnærmet lineært. Ved høyere trykkamplitude vil ekspansjonsfasen bli større enn kompresjonsfasen, det vil si at det er lettere å ekspandere en boble enn å komprimere den. Boblene begynner dermed å oscillere ulineært som i Figur 2.2c. Resultatet blir en forvrengt tilbakespredt ultralydpuls som i



Figur 2.1: Bobbebevegelse i et påtrykt akustisk felt. Boblen komprimeres for positive trykkamplituder og ekspanderes ved negative trykkamplituder. Figuren er modifisert etter [5].

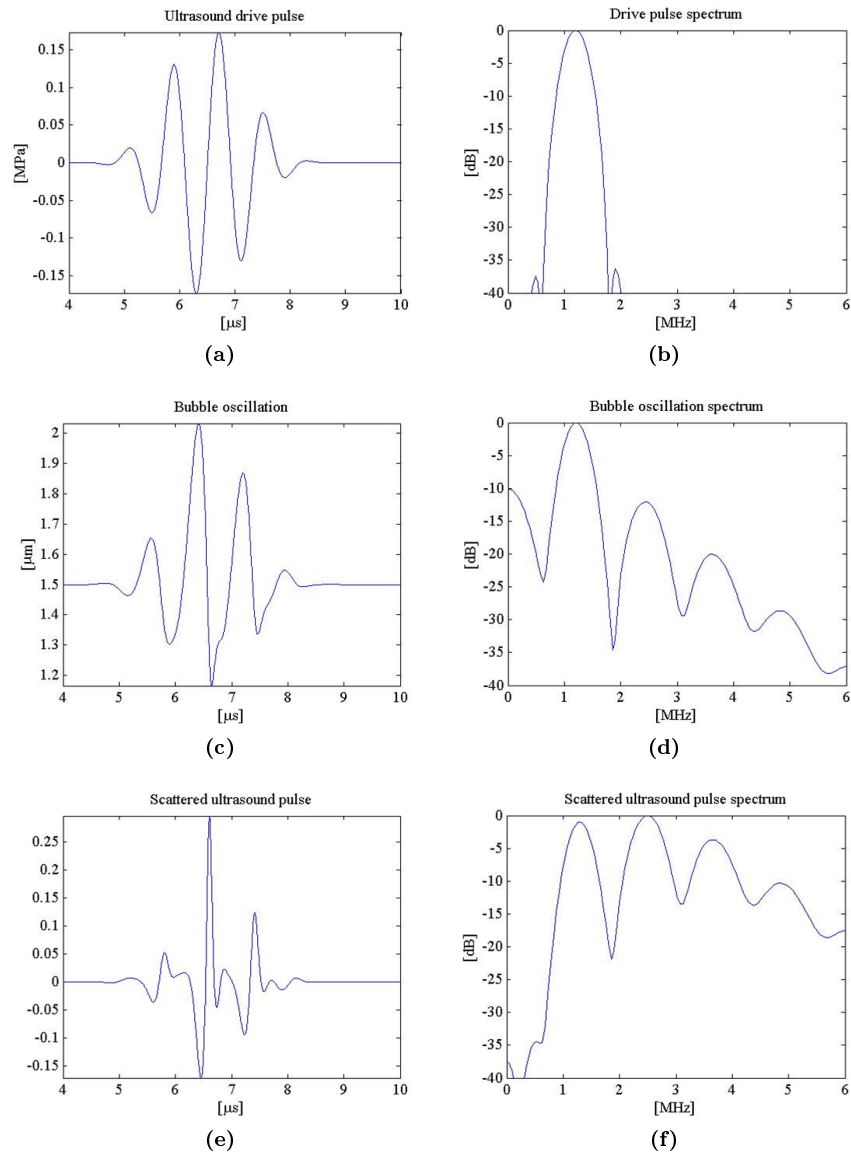
Figur 2.2e. Dette betyr at spredningen fra boblene inneholder harmoniske frekvenskomponenter, og spesielt utpreget er den 2.harmoniske komponenten¹, se Figur 2.2d. Dette resulterer i mer utpregede harmoniske komponenter i tilbakespredt ultralydpuls, som igjen kan utnyttes i deteksjon.

2.1.1 Resonansfrekvens

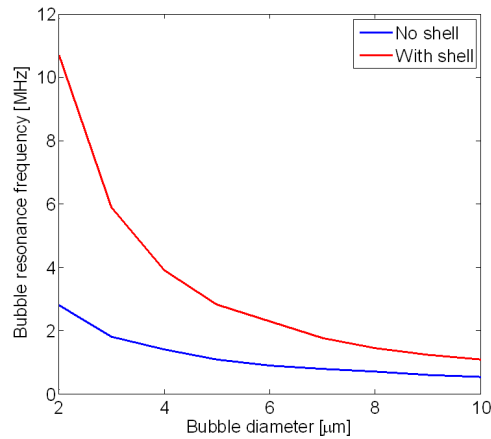
I kontrastavbildning utnytter man boblens evne til å resonere. Hver enkelt boble har sin egen resonansfrekvens der den oscillerer maksimalt, og ved denne resonansfrekvensen vil bobla spre tilbake ultralydsignal med ekstra høy effektivitet [5]. Dette er en viktig egenskap hos boblene som utgjør en stor forbedring i bildekvaliteten. Ved resonansfrekvensen kan bobla sees på som en lydkilde istedenfor en passiv tilbakespredner, og dette øker det tilbakespredte ekkoet i stor grad i forhold til ekko fra bobler som ikke resonerer [16]. Ved resonansfrekvensen er boblen på sitt skjøreste, men dersom utsendt frekvens øker utover resonansfrekvensen, vil boblen tåle mer. Dette skyldes at boblen fungerer som en lineær oscillator ved høyere frekvenser, og oscillasjonen er liten relativt til likevekt. Den beste avbildningen vil være med en utsendt pulsfrekvens som ligger litt under resonansfrekvensen til boblen. En gassboble med skall vil ha en mye høyere resonansfrekvens enn en gassboble uten skall med samme boblediameter, se Figur 2.3. Forskjellen i resonansfrekvens for en boble med skall og en boble uten skall vil øke jo mindre boblediameteren er. Man ville kanskje anta at små bobler med høy resonansfrekvens vil være ideelle å bruke til kontrastavbildning, siden høy frekvens samtidig vil gi god oppløsning, men dette setter igjen begrensninger på hvor mye energi boblen kan spre. Dessuten skal ikke boblene være så små at de trenger seg ut av blodårene.

Resonansfrekvensen til en boble vil også være forskjellig avhengig av om boblen er under påvirkning av positivt eller negativt trykk. Fra avsnitt 2.1 vet vi at en boble blir mindre ved positive trykkamplituder og større ved negative trykkamplituder, se Figur 2.4. Figuren viser

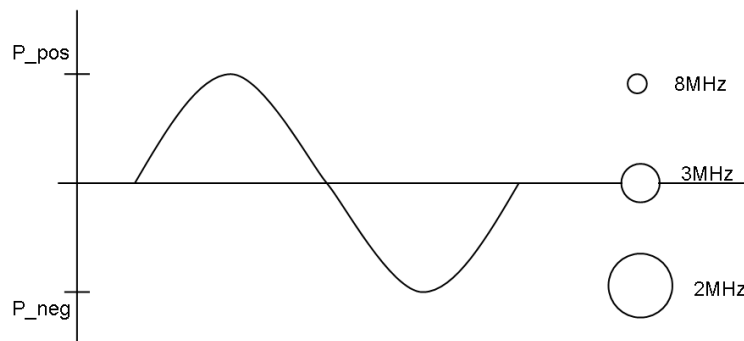
¹den dobbelte av fundamentalfrekvensen



Figur 2.2: Ultralydpuls og resulterende tilbakespredt puls før og etter påvirkning av bobleoscillasjon. (a) Utsendt ultralydpuls. (b) Frekvensspekter til utsendt ultralydpuls. (c) Bobleoscillasjon. (d) Frekvensspekter til bobleoscillasjon. (e) Tilbakespredt ultralydpuls. (f) Frekvensspekter til tilbakespredt ultralydpuls.



Figur 2.3: Resonansfrekvens som funksjon av boblediameter.



Figur 2.4: Resonansfrekvens ved positiv og negativ trykkamplitude.

et talleksempel for en boble med resonansfrekvens på 3 MHz. Ved positivt trykk blir boblen mindre og dermed også stivere, og resonansfrekvensen øker. I det omvendte tilfellet ved negativt trykk blir boblen større og dermed mindre stiv, og resonansfrekvensen minker.

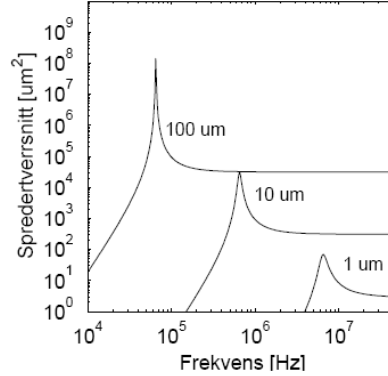
2.1.2 Spredetverrsnitt

Teorien i dette avsnittet er hentet fra kapittel 12.7 i [3] om ikke annet er nevnt.

Spredningstverrsnittet til en boble forteller hvor mye energi boblen sprer tilbake etter å ha blitt truffet av en bølge med en viss mengde energi. Generelt vil spredningstverrsnittet σ_s være definert som forholdet mellom den spredte effekten Π_s fra boblen og intensiteten I_i til den innkommende bølgen [20]

$$\sigma_s = \frac{\Pi_s}{I_i} . \quad (2.1)$$

σ_s har dimensjonen areal. Anta at en boble med radius R_0 i likevekt påtrykkes et felt som



Figur 2.5: Spredtverrsnitt som funksjon av frekvens. Figuren er hentet fra [20].

gir boblen en ny radius R . Utsvinget fra likevekt kan skrives som $R_\varepsilon = R - R_0$. Dersom vibrasjonshastigheten til bobleradiusen kan uttrykkes som $u_R = i\omega R_\varepsilon$, der ω er frekvensen til radius-oscillasjonen, kan en vise at spredningstverrsnittet til boblen blir

$$\sigma_s(\omega) = \frac{(\omega/\omega_0)^4 4\pi R_0^2}{\left(1 - (\omega/\omega_0)^2\right)^2 + \delta^2 (\omega/\omega_0)^2}, \quad (2.2)$$

der ω_0 er resonansfrekvensen og δ^2 er en dempningskonstant. Dersom en bruker notasjonen $\Omega = \omega/\omega_0$ forenkles (2.2) til å bli

$$\sigma_s(\Omega) = 4\pi R_0^2 \frac{\Omega^4}{(1 - \Omega^2)^2 + \delta^2 \Omega^2}. \quad (2.3)$$

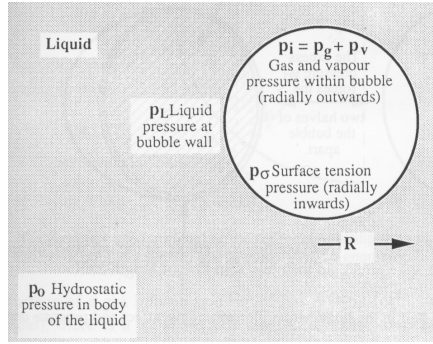
Spredningen er altså avhengig av radiusen R_0 og frekvensen ω . Ved en fast frekvens vil dette bety at en stor boble vil gi mer spredning enn en liten boble. Boblen vil spre mest energi dersom frekvensen blir satt til boblens resonansfrekvens, det vil si hvis $\omega = \omega_0$. For lave frekvenser, $\omega \ll \omega_0$, vil σ_s øke med ω^4 [20]. Ved høye frekvenser, $\omega \gg \omega_0$, blir σ_s tilnærmet uavhengig av frekvensen, det vil si at σ_s blir en konstant. Spredtverrsnittet som funksjon av frekvens er vist i Figur 2.5.

2.2 Boblebevegelse

Dette avsnittet tar for seg bevegelsesligningen som gjelder for en oscillerende boble. Først nevnes hvordan boblebevegelsen kan beskrives generelt ut i fra Rayleigh-Plesset-ligningen, deretter blir analogien til et masse-fjær-system forklart for en boble som oscillerer lineært.

2.2.1 Rayleigh-Plesset-ligningen

Teorien i dette avsnittet er hentet fra kapittel 4 i [23].



Figur 2.6: Trykk for en statisk gassboble i en væske. Figuren er hentet fra [23].

Rayleigh-Plesset-ligningen er en ulineær bevegelsesligning som beskriver bevegelsen til en sfærisk boble som blir utsatt for et tidsvarierende trykkfelt i en inkompressibel væske. Utgangspunktet for ligningen er at en boble har radius R_0 ved tiden $t < 0$ i en inkompressibel, viskøs væske. Det hydrostatiske trykket p_0 er konstant, det vil si at trykket fra væsken på et hvert punkt på bobleoverflaten ikke endres. For $t > 0$ påtrykkes et tidsvariende trykk $P(t)$. Dersom man ser bort fra viskøse krefter, kan det vises at Rayleigh-Plesset-ligningen for en oscillerende gassboble med skall blir

$$R\ddot{R} + \frac{3\dot{R}^2}{2} = \frac{1}{\rho} \left[\left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_V \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} + p_V - \frac{2\sigma}{R} - p_0 + P(t) \right], \quad (2.4)$$

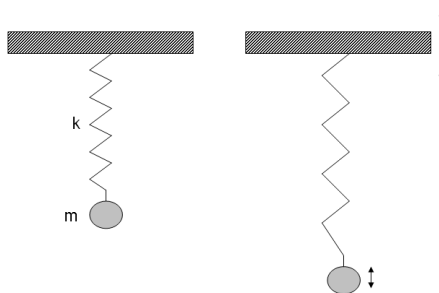
der notasjonen $\frac{\partial^2 R}{\partial t^2} = \ddot{R}$ er brukt, R er bobleradius etter påtrykk av tidsvarierende trykkfelt, ρ er massetetthet av omliggende væske, σ er overflatespenning, κ er polytropisk indeks og p_V er damptrykk inni boblen. Se Figur 2.6. Denne versjonen av Rayleigh-Plesset-ligningen er ulineær, det vil si at den gjelder for en boble som ekspanderes mer enn den komprimeres. Ved små amplitudeutslag på oscilleringen har en derimot mer symmetriske forhold mellom kompresjon og ekspansjon, hvilket betyr at Rayleigh-Plesset-ligningen i ligning (2.4) må lineariseres. Dette er tilfellet ved høye frekvenser, der boblen fungerer som en lineær oscillator.

2.2.2 Boble som lineær oscillator

Teorien i dette avsnittet er hentet fra kapittel 3 og 4 i [23].

Ved høye frekvenser vil en boble oscillere raskere og ha mindre amplitudeutslag enn det den vil ha ved lavere frekvenser. Boblebevegelsen i dette tilfellet kan beskrives ut i fra en linearisert Rayleigh-Plesset-ligning, men man kan også forstå boblebevegelsen ved å se på et masse-fjær-system. En enkel analogi til en fritt oscillerende boble er et masse-fjær-system bestående av en masse m festet til en fjær med fjærkonstant k . Se illustrasjon til venstre i Figur 2.7. Fjæra modelleres som gassen inni boblen, massen modelleres som det omliggende mediet, og forskyvningen av massen modelleres som bevegelsen til boblevæggen. Dersom man tenker på en oscillerende boble som et masse-fjær-system med dempning, kan dempningen sees på som et resultat av at boblen befinner seg i et viskøst medium.

Når en gassboble påtrykkes en ultralydpuls, har vi ikke lenger en fritt oscillerende boble, men en boble som oscillerer ut i fra en tvungen kraft. Analogien til masse-fjær-systemet er fremdeles



Figur 2.7: Masse-fjær-system. En masse m er festet til en fjær med fjærkonstant k . Til venstre: Analogi til en fritt oscillerende boble. Til høyre: Analogi til en boble med tvungen oscillasjon.

gjeldende, men i dette tilfellet vil det påtrykte akustiske trykkfeltet representere en ekstern kraft som periodisk forskyver festepunktet til fjæra ut av sin faste posisjon som vist til høyre i Figur 2.7. Et enkelt eksempel på dette er hvis en person som holdt i fjæra hadde hevet og senket hånda slik at massen hadde kommet i bevegelse. Tregheten i masse-fjær-systemet ligger i massen, mens tregheten for en boble i praksis skyldes bevegelsen til den omliggende væsken.

2.3 Mekanisk Indeks

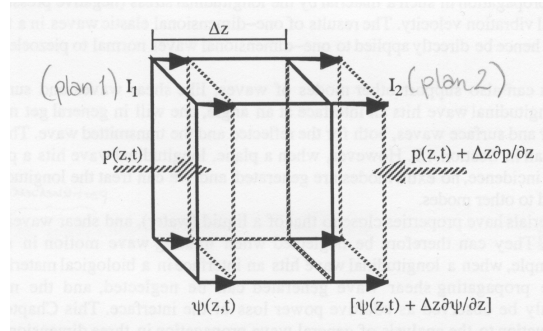
Mekanisk Indeks (MI) er definert som

$$MI = \frac{P_{neg}}{\sqrt{f}} , \quad (2.5)$$

der P_{neg} er absoluttverdien av den akustiske negative trykkamplituden i MPa og f er den utsendte frekvensen i MHz. Definisjonen av MI tar utgangspunkt i trykket i fokus av ultralydbølgen der signalet er sterkest, det vil si at MI er maksimal i fokus og avtar med økende dybde [5].

MI sier noe om hvor stor negativ akustisk trykkamplitude boblene utsettes for, noe som gjør den til en viktig parameter innen kontrastavbildning. Dersom den negative trykkamplituden blir for stor vil boblene destrueres, og det kan oppstå kavitasjon i kroppsvevet rundt. Kavitasjon er naturlig bobledannelse, og dette kan igjen føre til alvorlige riveskader i vevet. Det er derfor viktig å begrense trykkamplituden innenfor et visst område, slik at MI ikke overskrider anbefalte grenser. Anbefalt øvre grense for MI i vanlig avbildning uten kontrast er satt til 1.9 [10]. Kontrastbobler er derimot mer skjøre ovenfor negative trykkamplituder og ødelegges ved $MI \sim 0.5$. Anbefalt øvre grense for kontrastavbildning er derfor satt til $MI \sim 0.1$ [27]. Grunnen til at man ønsker å avbilde ved så høye trykk som mulig er for å få maksimalt detektert kontrastsignal tilbake. Høye trykkamplituder gir mer bobleoscillasjon, og jo kraftigere boblene oscillerer, jo sterkere blir tilbakespredt ekko.

Dersom man antar et fast trykk i formelen i (2.5), vil MI bli lav ved påtrykk av en høyfrekvent puls. Ved høye frekvenser vil det altså være mindre sannsynlighet for destruksjon av bobler, noe som også har sammenheng med hvor kraftige oscillasjonene til boblen blir. En lav MI vil tilsvare lineær oscillering [19], noe som betyr at boblen ikke komprimeres og ekspanderes i like stor grad som den ville gjort ved påtrykk av lavere frekvenser. Det er i ytterpunktene at



Figur 2.8: Forandring av volumelement ved påvirkning av trykkbølger. Figuren er hentet fra [2].

bobla risikerer å sprekke, og da særlig under ekspansjon, men dersom frekvensen er høy vil ikke boblen rekke å ekspandere seg stor nok til å sprekke.

I noen kontrastdeteksjonsteknikker benytter man derimot at boblene kan ødelegges. Når en boble destrueres utløses det mye energi som gir sterke ekko og som inneholder mange harmoniske komponenter. Ved å utnytte det sterke, transiente signalet som destruksjonen utløser, kan man detektere små mengder kontrast med for eksempel harmonisk power Doppler. Det vil da være en risiko ved bruk av denne metoden, da kavitasjon kan oppstå [5].

2.4 Bølgeligningen

For å få bedre forståelse om hvordan en bølge oppfører seg i et bestemt medie, er det nødvendig å se nærmere på bølgeligningen som gjelder i mediet. I dette delkapittelet blir den homogene bølgeligningen utledet, deretter blir det vist hvilken innvirkning ulineære effekter har på denne bølgeligningen.

2.4.1 Utledning av lineær bølgeligning

Teorien i dette avsnittet er hentet fra kapittel 2 i [2] om ikke annet er nevnt.

Anta et medium som er homogent og isotropisk, det vil si at de akustiske parametrene er uavhengige av lokasjon og retning og endres ikke over tid. Anta også at bølgene som propagerer i mediet er longitudinale² trykkbølger med små amplituder. Bevegelsen til bølgene medfører at materialet komprimeres og ekspanderes, slik at hvert plan i et lite volumelement i materialet vil forskyves ut fra sin likevektsposisjon Z . Denne forskyvningen kalles $\psi(z, t)$. Se Figur 2.8.

Trykket på planet er $p(z, t)$, og vibrasjonshastigheten til planet er

$$u(z, t) = \frac{\partial \psi(z, t)}{\partial t} . \quad (2.6)$$

Variasjonen av forskyvningen ψ langs forplantningsretningen vil føre til en kompresjon av materialet, som igjen vil generere et trykk. Denne volumkompresjonen kan skrives som

²Partikkelbevegelsen går langs bevegelsesretningen til bølgen.

$$\delta V = [\psi(z, t) + \Delta z \frac{\partial \psi(z, t)}{\partial z} - \psi(z, t)]A = \Delta z \cdot A \frac{\partial \psi(z, t)}{\partial z} , \quad (2.7)$$

slik at den relative volumkompresjonen kan skrives som

$$\frac{\delta V}{\Delta V} = \frac{\partial \psi(z, t)}{\partial z} , \quad (2.8)$$

der $\Delta V = \Delta z \cdot A$ er volumet til materialet uten deformasjon. Trykket som oppstår på grunn av volumkompresjonen kan skrives som en funksjon av den relative volumkompresjonen, slik at

$$p = f \left(\frac{\delta V}{\Delta V}, \frac{\delta V'}{\Delta V}, \dots \right) . \quad (2.9)$$

Dette kan lineariseres. Ved å bruke uttrykket for vibrasjonshastigheten i Ligning (2.6) kan en komme frem til at

$$\frac{\partial p(z, t)}{\partial t} = -\frac{1}{\kappa} \frac{\partial u(z, t)}{\partial z} , \quad (2.10)$$

der κ er volumkompressibiliteten til materialet. Ved bruk av Newtons 2.lov og bevaring av masse som utgangspunkt, kan en i tillegg komme frem til at

$$\rho \frac{\partial u(z, t)}{\partial t} = -\frac{\partial p(z, t)}{\partial z} , \quad (2.11)$$

der ρ er massetettheten til materialet. Utledningen av Ligning (2.11) finnes i vedlegg A. Oscillasjonene som Ligning (2.10) og (2.11) beskriver, tilsvarer oscillasjonene i et masse-fjær-system, der fjæra er analog til Ligning (2.10) og massen er analog til Ligning (2.11).

Dersom en deriverer Ligning (2.11) med hensyn på tiden, får en at

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = -\frac{1}{\rho} \frac{1}{\partial t} \left(\frac{\partial p}{\partial z} \right) = -\frac{1}{\rho} \frac{1}{\partial z} \left(\frac{\partial p}{\partial t} \right) . \quad (2.12)$$

Settes Ligning (2.10) inn i dette får en videre at

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = -\frac{1}{\rho} \frac{1}{\partial z} \left(-\frac{1}{\kappa} \frac{\partial u}{\partial z} \right) = \frac{1}{\rho \kappa} \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} . \quad (2.13)$$

Stokker en litt om på ligningen får en at

$$\frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = \rho \kappa \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} . \quad (2.14)$$

Dette gir til slutt at

$$\frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} , \quad (2.15)$$

der $c = \sqrt{1/\rho\kappa}$ er lyd hastigheten i mediet. Ligning (2.15) er den 1-dimensjonale bølgeligningen for vibrasjonshastigheten. Ved å bruke samme fremgangsmåte kan tilsvarende bølgeligning finnes for trykket, slik at

$$\frac{\partial^2 p}{\partial z^2} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} . \quad (2.16)$$

I det 3-dimensjonale tilfellet byttes $\frac{\partial}{\partial z}$ ut med vektoroperatoren ∇ , slik at bølgeligningen blir

$$\nabla^2 p(\vec{r}, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = 0 , \quad (2.17)$$

der \vec{r} er en vektor som beskriver likevektsposisjonen³. Tilsvarende ligning gjelder for vibrasjonshastigheten u . Disse bølgeligningene for trykk og hastighet er lineære på grunn av antagelsen om at ρ og κ er konstante parametre. Dersom ρ og κ ikke er konstante vil dette gi ulineære ledd i bølgeligningen.

2.4.2 Ulineær bølgeforplantning

Teorien i dette avsnittet er hentet fra kapittel 12.1 og 12.3 i [2].

I avsnitt 2.4.1 ble det antatt at trykkbølgene hadde små amplitudeutslag, noe som gjorde at ulineære ledd kunne neglisjeres, og resultatet ble en lineær bølgeligning. For avbildningspulser i ultralyd som har trykkamplituder i MPascal området kan ikke lenger de ulineære leddene neglisjeres fordi deformasjonen av volumet blir stor. De utsendte ultralydpulsene vil spesielt fremkalle ulineariteter fra vevet. I utgangspunktet er ulineær tilbakespredning fra vevet i seg selv liten i forhold til den ulineære tilbakespredningen når kontrastbobler er tilstede, men man detekterer likevel en merkbar harmonisk komponent fra vevet under avbildning. Årsaken til dette er fordi pulsforvrengningen som skyldes ulineariteter blir større jo lenger propagasjonsavstanden er. Det er altså en akkumulert effekt som gjør seg gjeldende i den foroverpropagerende bølgen.

Den ulineære vevselastisiteten blir ofte beskrevet av en $\frac{B}{A}$ parameter, der

$$A = \rho_0 \left[\frac{\partial p}{\partial \rho} \right]_{0,S} \quad B = \rho_0^2 \left[\frac{\partial^2 p}{\partial \rho^2} \right]_{0,S} . \quad (2.18)$$

Indeksen S i derivasjonen indikerer at entropien er konstant, det vil si at det ikke er viskøse krefter involvert, og heller ingen indre eller ytre varmeledning. Parameteren ρ_0 er massetettheten i materialet uten deformasjon. Ved å ta utgangspunkt i at trykket kan uttrykkes ved parametrene i Ligning (2.18) ved

³Fra [30] finner en vektoroperatoren til å være $\nabla = \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial z}$

$$p = A \frac{\rho_1}{\rho_0} + \frac{B}{2} \left(\frac{\rho_1}{\rho_0} \right)^2, \quad (2.19)$$

der $\rho_1 = \rho - \rho_0$, kan man utlede følgende ligning for vevselastisiteten

$$p(\vec{r}, t) = -A \nabla \cdot \vec{\psi}(\vec{r}, t) + A\beta_n \left(\nabla \cdot \vec{\psi}(\vec{r}, t) \right)^2, \quad (2.20)$$

der $\vec{\psi}$ er partikkelforskyvningen, \vec{r} og t angir rom- og tidsavhengighet. Koeffisienten β_n er en ulineær parameter som bestemmer amplituden til den ulineære effekten, og den er definert som

$$\beta_n = 1 + \frac{B}{2A}. \quad (2.21)$$

I det 1-dimensjonale tilfellet vil Ligning (2.20) bli

$$p = -A \frac{\partial \psi}{\partial z} + A\beta_n \left(\frac{\partial \psi}{\partial z} \right)^2, \quad (2.22)$$

eventuelt kan den omskrives til

$$\frac{\partial \psi}{\partial z} = -\kappa p + \beta_n (\kappa p)^2. \quad (2.23)$$

Det siste leddet i Ligning (2.23) er ulineært og kan sees på som et sprededeledd på samme måte som variasjoner i ρ og κ vil gi ulineær spredning fra heterogent vev.

Fra Ligning (2.11) har vi at

$$\rho_0 \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} = -\frac{\partial p}{\partial z}, \quad (2.24)$$

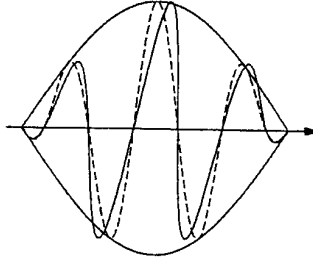
der uttrykket for u i Ligning (2.6) er satt inn. Dersom vi kombinerer (2.22) og (2.24) får vi følgende ulineære bølgeligning

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} = c_0^2 \left(1 - 2\beta_n \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2}, \quad (2.25)$$

der

$$c_0^2 = \sqrt{\frac{A}{\rho_0}} = \frac{1}{\sqrt{\rho_0 \kappa}} \quad (2.26)$$

er lyd hastigheten for det lineære tilfellet. Sammenligner vi denne bølgeligningen med den lineære bølgeligningen i (2.16), ser vi at lyd hastigheten c for det ulineære tilfellet blir



Figur 2.9: Ulineær bølgeforplantning. Stiplet linje illustrerer lineær bølgeforplantning, heltrukken linje illustrerer ulineær bølgeforplantning. Figuren er hentet fra [3].

$$c^2 = c_0^2 \left(1 - 2\beta_n \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) . \quad (2.27)$$

Lydhastigheten er nå avhengig av volumkompresjonen $\frac{\partial \psi}{\partial z}$, og er ikke lenger konstant i alle tilfeller. Dersom Ligning (2.23) settes inn i Ligning (2.27) kan lydhastigheten alternativt uttrykkes som

$$\begin{aligned} c^2 &= c_0 \sqrt{1 - 2\beta_n \frac{\partial \psi}{\partial z}} = c_0 \sqrt{1 - 2\beta_n (-\kappa p + \beta_n (\kappa p)^2)} = c_0 \sqrt{1 + 2\beta_n \kappa p - 2\beta_n^2 (\kappa p)^2} \\ &\approx c_0 \sqrt{1 + 2\beta_n \kappa p} \approx c_0 (1 + \beta_n \kappa p) , \end{aligned} \quad (2.28)$$

der de siste approksimasjonene gjelder hvis $\kappa p \ll 1$. Lydhastigheten er altså avhengig av trykket til den propagerende pulsen. En bølgetopp har høyere trykk enn en bølgebunn, slik at bølgetoppen vil ha høyere hastighet enn bølgebunnen. Se illustrasjon i Figur 2.9. Dette vil føre til en forvrengt puls over tid, og siden denne effekten er akkumulierende, vil pulsen bli mer og mer forvrengt jo lenger propagasjonsavstanden blir.

Kapittel 3

Metode og målinger

I dette kapitlet presenteres først kontrastdeteksjonsmetoden som er brukt i oppgaven. Oppsettet blir beskrevet, og det forklares hvordan målingene har blitt gjort.

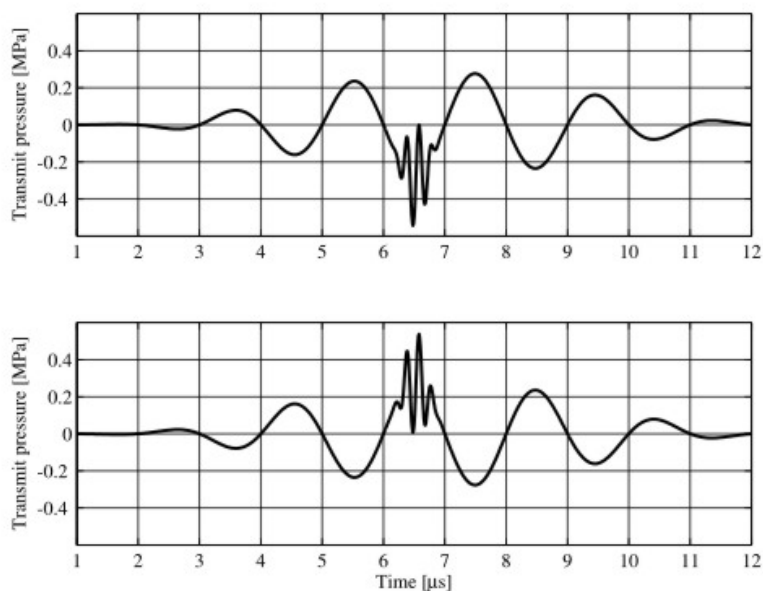
3.1 SURF Imaging

Gitt dagens kontrastmidler finnes det ingen god kontrastdeteksjonsmetode som er godt egnet til å avbilde ved høyere frekvenser, så det er behov for nye metoder som fungerer bedre for høyfrekvente applikasjoner. En ny metode utviklet ved ISB (Institutt for sirkulasjon og bilde-diagnostikk) ved NTNU i Trondheim er en kontrastdeteksjonsmetode som utnytter boblenes lineære akustiske egenskaper til kompresjon og ekspansjon for å fjerne vevssignal fra kontrastsignal. Den nye kontrastdeteksjonsmetoden har fått navnet SURF¹ Imaging. Metoden går ut på å sende ut to pulser samtidig, der den ene er en lavfrekvent manipuleringspuls og den andre er en høyfrekvent avbildningspuls [27]. Manipuleringspulsen skal manipulere boblen, avbildningspulsen skal avbilde boblen. Ved å bruke en subtraksjonsteknikk fjernes ekko fra vev og ekko fra boblene beholdes. Det er ønskelig å se om metoden egner seg til avbildning med høy frekvens, og eventuelt hvor god den er til dette.

3.1.1 Prinsipp og virkemåte

Prinsippet med SURF Imaging er altså å sende to pulser i samme retning, der den andre pulsen har invertert manipulasjonspuls [27]. Først blir den høyfrekvente avbildningspulsen sendt på enten en positiv eller negativ lavfrekvent bølgetopp, og neste gang blir den sendt på den omvendte polariteten enn den første gangen. Dette er illustrert i Figur 3.1. Fra avsnitt 2.1 vet vi at en boble vil ekspandere dersom den blir utsatt for et negativt trykk og komprimeres dersom den blir utsatt for et positivt trykk. Dersom den høyfrekvente pulsen først blir sendt i en lavfrekvent bølgebunn, altså ved negativt trykk, blir boblen avbildet på sitt største i en ekspansjonsfase. Neste gang blir den høyfrekvente pulsen sendt på en lavfrekvent bølgetopp, altså ved positivt trykk, og boblen blir avbildet på sitt minste i en kompresjonsfase. På denne måten blir boblen avbildet i sine ekstrempunkter. Etter å ha mottatt de to ekkoene blir de subtrahert fra hverandre. Vevssignal og signal fra stillestående reflektorer blir dermed eliminert, og signalet fra boblen blir beholdt. Dette vil skje fordi fasen og amplituden til det tilbakespredte

¹Second order Ultrasound Field



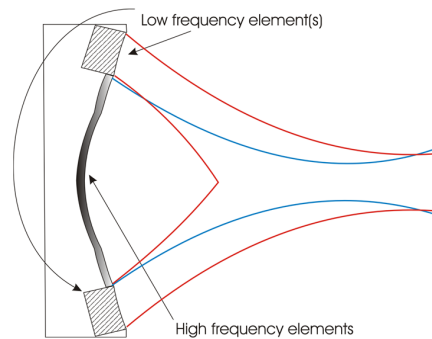
Figur 3.1: Prinsipp for kontrastdeteksjonsmetoden SURF. To pulser blir sendt i samme retning, den ene pulsen med høy frekvens og den andre med lav frekvens. Den høyfrekvente pulsen blir først sendt på en bølgebunn, deretter en bølgetopp. Det omvendte tilfellet er også mulig. Ekkoene fra pulsene subtraheres etter mottak. Figuren er hentet fra [27].

signalet fra boblen vil være forskjellig avhengig av om boblen er komprimert eller ekspandert. Signalet fra vevet rundt vil ikke oppleve denne forskjellen, og vevssignalet vil derfor være likt i de to tilfellene. På den måten fjernes det lineære vevssignalet og ikke det lineære boblesignalet ved subtraksjon.

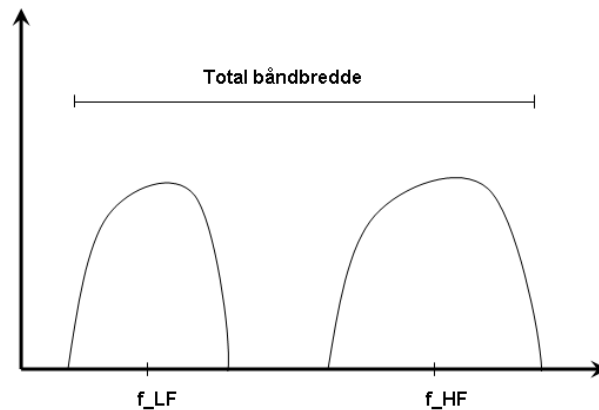
Det er viktig at den lavfrekvente manipulasjonspulsen har frekvens rundt, eller helst litt under, resonansfrekvensen til boblene for å få maksimalt detektert signal.

3.1.2 Fordeler og begrensninger

Det er resonansfrekvensen til boblene som avgjør hvilken frekvens manipulasjonspulsen kan ha for å få mest mulig boblesignal tilbake. Avbildningspulsen er derimot ikke avhengig av dette, noe som gjør SURF Imaging effektiv for et bredt frekvensområde [1]. SURF Imaging kan derfor være en egnet metode for høyfrekvent avbildning. Det er viktig at grensene for MI ikke overskrides for å unngå bobledestruksjon. I SURF Imaging er det tre ulike MI som gjør seg gjeldende; En MI_{HF} for den høyfrekvente pulsen, en MI_{LF} for den lavfrekvente pulsen og en MI_{tot} som er en kombinasjon av både den høyfrekvente MI og den lavfrekvente MI. Det er generelt den høyeste mekaniske indeksen som er bestemmende i hvert enkelt tilfelle. Stort sett er det MI_{tot} som er størst, men for SURF Imaging er det spesielt viktig å ha kontroll over MI_{LF} , siden det er den lavfrekvente pulsen som manipulerer på boblene. Den høyfrekvente pulsen har en frekvens som ligger mye høyere enn i frekvensområdet der boblene oscillerer sterkest, derfor får denne mindre påvirkning når det gjelder destruksjon. Det er uansett nødvendig å sjekke MI for hver enkelt måling for å ha kontroll på bobledestruksjonen.



Figur 3.2: Skisse av en SURF-probe. Transduseren er utformet som et annulært array med en separat lavfrekvent ring rundt. Figuren er hentet fra [27].



Figur 3.3: Total båndbredde for en SURF-transduser.

Siden metoden detekterer lineære ekko fra boblene, vil ikke metoden være avhengig av 2.harmonisk deteksjon. På den måten utnyttes hele kontrastsignalet, og ikke fullt så mye informasjon går tapt.

En av utfordringene for SURF Imaging ligger i proben. Selve konstruksjonen av proben er kompleks siden man både skal ta hensyn til lav og høy frekvens i én og samme probe. Hittil har man løst dette ved å lage en transduser utformet som et annulært array med en separat lavfrekvent ring. En enkel skisse av proben er vist i Figur 3.2. I feltet nært transduseren får man derimot problemer med manglende faseoverlapp mellom lavfrekvent og høyfrekvent puls, slik at transduseren ikke vil fungere optimalt i alle avstander. I denne oppgaven vil ikke dette være et problem, siden det blir benyttet to separate transdusere som står vinkelrett på hverandre. Det at man sender ut både en lavfrekvent og en høyfrekvent puls samtidig gjør at båndbredden til en SURF-transduser må dekke hele det aktuelle frekvensområdet som vist i Figur 3.3. Ved å ha en ringstruktur på transduseren tar man hensyn til nettopp dette slik at det ikke blir noe problem.

En utfordring vil være å få nøyaktig overlapp mellom høyfrekvent puls og lavfrekvent topp eller bunn. Hvis den lavfrekvente pulsen har en ørliten faseforskyvning vil de ikke overlappe, og da risikerer man at den høyfrekvente pulsen havner i en nullgjennomgang av den lavfrekvente. Skjer dette vil ikke metoden ha noen effekt i disse områdene. I en praktisk situasjon vil dette

by på utfordringer, men i denne oppgaven unngås problemet ved å ha faste avstander på probene i forhold til hverandre, og ved å ha mulighet til å kontrollere faseforsinkelsen til den lavfrekvente pulsen.

Fra avsnitt 1.3 vet vi at en høy frekvens vil dempes mer enn en lav frekvens. De ulike frekvensene i SURF-pulsen vil derfor oppleve ulik absorpsjon, der den høyfrekvente pulsen ikke vil nå like dypt som den lavfrekvente. Fra avsnitt 2.4.2 i teorien om ulinear bølgeforplantning fant en lyd hastigheten til å være som i Ligning (2.28). For SURF Imaging kan dette modifieres til

$$c^2 \approx c_0 \sqrt{1 + 2\beta_n \kappa p_{tot}} \quad , \quad (3.1)$$

der p_{tot} er det totale trykket for SURF-pulsen. Det totale trykket kan uttrykkes ved $p_{tot} = p_{LF} + p_{HF}$, der p_{LF} og p_{HF} er trykket for henholdsvis lavfrekvent og høyfrekvent puls. Dette betyr at lyd hastigheten kan skrives som

$$c^2 \approx c_0 \sqrt{1 + 2\beta_n \kappa p_{LF} + 2\beta_n \kappa p_{HF}} \quad . \quad (3.2)$$

Siden den høyfrekvente pulsen har kortere pulsperiode enn den lavfrekvente pulsen, vil den høyfrekvente pulsen oppleve konstant trykk $+p_{LF}$ eller $-p_{LF}$ når den befinner seg på henholdsvis en lavfrekvent bølgetopp eller bølgebunn. For den høyfrekvente pulsen gjelder da

$$c^2 \approx c_0 \sqrt{K + 2\beta_n \kappa p_{HF}} \quad , \quad (3.3)$$

der K er en konstant. Dette betyr at $c(+p_{HF}) > c(-p_{HF})$, altså at propagasjonshastigheten på den høyfrekvente pulsen er større på en lavfrekvent bølgetopp enn på en lavfrekvent bølgebunn. Dette byr på utfordringer idet de to høyfrekvente pulsene skal trekkes i fra hverandre i subtraksjonsteknikken for SURF Imaging. De ulike hastighetene gjør at pulsene forskyves litt i forhold til hverandre, og dette må korrigeres for før en kan subtrahere pulsene fra hverandre.

Det ideelle tilfellet vil være å treffe samme boble for hver SURF-puls. En kontrastinjeksjon består av mange bobler, men de vil strømme i ulike dybder fra den høyfrekvente proben. Det er ønskelig å avbilde samme boble for å kunne subtrahere to signal fra samme dybde. Hvis ikke vil ikke subtraksjonsteknikken gi like god effekt. Dette vil ikke være et stort problem i denne oppgaven, da strømningshastigheten til boblene holdes så lav som mulig i forhold til pulsraten.

3.2 Oppsett og målinger

I denne oppgaven ble det brukt en høyfrekvent ultralydskanner som i utgangspunktet brukes på smådyr. Proben til denne skanneren ble brukt til å sende de høyfrekvente avbildningspulsene, mens det var eksterne prober som sendte de lavfrekvente manipulasjonspulsene. Kontrastmålingene foregikk i et fantom i form av et vannkar med et silikonerør. Kontrastmiddelet strømmet gjennom røret som skulle forestille en blodåre. Før målinger med kontrast kunne tas var det nødvendig å kontrollere at de lavfrekvente probene sendte ut de trykkene de ble satt til å sende, samt å få overlapp mellom høyfrekvent og lavfrekvent puls i røret. I tillegg måtte det sjekkes om bobledestruksjon var til stede ved de ulike trykkene for manipulasjonspulsene.

Heretter omtales den høyfrekvente avbildningspulsene som HF-puls og den lavfrekvente manipulasjonspulsene som LF-puls.



Figur 3.4: RMV-probe. Proben på bildet har senterfrekvens på 55 MHz.

Probenr.	Beskrivelse	Frekvens	Fokaldybde	F-tall
710 B	Rottetekardiologi	25.0 MHz	15.0 mm	2.10

Tabell 3.1: Probedata for RMV-probe med senterfrekvens 25 MHz.

3.2.1 Vevo 770 og prober

Vevo 770 (VisualSonics Inc.) er navnet på den høyfrekvente ultralydskanneren som ble brukt som avbildningssystem i denne oppgaven. Det er et høyoppløsnings avbildningssystem som er designet spesielt for *in vivo* mikroundersøkelser. Vevo 770 opererer over et høyt frekvensområde med senterfrekvenser på 25-55 MHz [33]. Oppløsning og inntrengningsdybde avhenger av hvilken probe som blir brukt. På baksiden av Vevo 770 finnes det fire uttak der man kan ta ut RF-signal og ulike trigger-signaler. For å få disse signalene tilgjengelig må skanneren omkobles innvendig i henhold til brukerveiledningen fra VisualSonics [34], da disse signalene i utgangspunktet bare brukes internt i skanneren. Til venstre i Figur 3.8 er Vevo 770 vist forfra.

Probene til Vevo 770 er spesialdesignede RMV²-prober som optimaliserer høyfrekvent avbildning ved smådyrsundersøkelser [33]. Slik navnet tilsier, er probene i stand til å ta opptak i real-time (sanntid). Probene opererer med senterfrekvenser på 25 MHz, 30 MHz, 35 MHz, 40 MHz og 55 MHz, og de har derfor ulike inntrengningsdyber og F-tall. Det er en optimal senterfrekvens for ulike applikasjoner, avhengig av hva slags strukturer en ønsker å avbilde. Eksempler er musekardiologi, rottetekardiologi og avbildning av overhud på mus. Maksimal bilderate kan komme opp i 200 bilder pr. sekund, avhengig av hvilken probe som blir brukt og hvilke innstillinger som er satt ved bildeopptak. Det spesielle med probene er at de er styrt mekanisk med ett element og har et svært sensitivt "akustisk vindu" som kontaktoverflate. Se bilde av en slik probe i Figur 3.4.

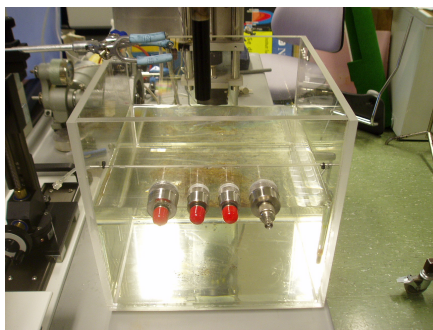
Det akustiske vinduet består av en tynn og akustisk membran, og det er denne som gjør proben så sensitiv. Selve munnstykket på undersiden av membranen er gjennomsiktig og fylt med deionisert vann. Før hver undersøkelse må man sørge for at munnstykket er fylt opp med vann, slik at ikke transduserpendelen lager ekstra bobler og unødvendig støy under skanning. Transduseren på probene har fast fokus, noe som går utover intensiteten på tilbakespredt signal. Generelt vil signal som går dypere gi mindre intensitet tilbake enn signal som ikke går fullt så dypt. I dette tilfellet med fast fokus vil objekter som befinner seg i fokalsonen gi sterkere signal enn objekter utenfor fokalsonen. Fokalsonen er det området av strålen som genererer det beste og mest fokuserte bildet.

I denne oppgaven er det foretatt målinger med proben med senterfrekvens 25 MHz. Beskrivelse og opplysninger om denne finnes i Tabell 3.1. Til sending av LF-pulser har det blitt brukt

²Real-Time Microvisualization

Probenavn	Serienr.	Frekvens	Fokaldybde	Aperture
V394	SN264304	1.0 MHz	70 mm	28.58 mm
V381	SN264324	3.5 MHz	70 mm	19.05 mm
V308	SN264325	5.0 MHz	70 mm	19.05 mm

Tabell 3.2: Probedata for lavfrekvente prober

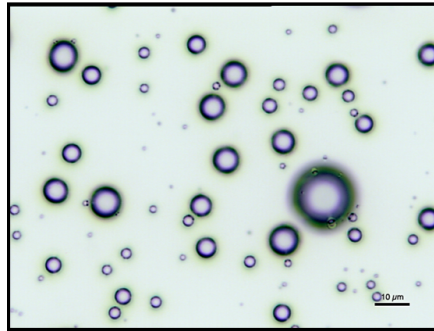


Figur 3.5: Fantomet.

eksterne sirkulære prober med senterfrekvenser på 1 MHz, 3.5 MHz og 5 MHz. Alle probene var fokuserte og hadde fokus i 70 mm fra transduseroverflaten. Tabell over probedata for disse finnes i Tabell 3.2.

3.2.2 Fantomet

Fantomet var et 30x30 cm stort kar laget av pleksiglass, se Figur 3.5. På den ene siden var det fire hull tilpasset de enkelte LF-probene. Probene ble satt fast og kunne ikke beveges. Tre av probene var fokuserte, mens én var ufokusert. Som nevnt i forrige avsnitt har bare de fokuserte probene blitt brukt i denne oppgaven. LF-probene var plassert i samme høyde som et rør der kontrasten skulle strømme gjennom. Røret var montert slik at fokuset til LF-probene falt inni røret, det vil si at røret stod 70 mm fra transduseroverflatene. Fra det tidligere prosjektarbeidet har røret vært av plast, men dette viste seg å være ugunstig da signaler som traff rørvæggen ble totalreflektert. Det var ønskelig å ha et rør som ga minst mulig refleksjon og som i tillegg absorberte lite. I denne oppgaven har plastrøret derfor blitt byttet ut med et silikonrør med indre diameter på 2 mm, da dette ved testing på forhånd så ut til å reflektere mindre. Tidligere ble to ulike plastrør med indre diameter på 0.3 mm og 3 mm benyttet, men det tynneste røret gjorde kontrastboblene mer uhåndterlige. Det store røret fungerte bedre, derfor ble silikonrøret valgt med en indre diameter midt i mellom disse. Rørvæggen på silikonrøret var derimot tykkere enn for plastrørene, men dette ble ikke ansett som et vesentlig problem. Fantomet ble fylt med vann slik at både transduseroverflatene til LF-probene og røret hadde vann som omliggende medie. Figur 3.8b viser et bilde av fantomet sett ovenfra. Løsningen med å ha flere LF-prober fastmontert på fantomet til enhver tid var av praktiske årsaker. Hensikten var å gjøre det enkelt å foreta flere målinger for ulike LF-frekvenser, siden probene dermed ikke ble plassert i nye avstander foran hver måling. I tillegg unngikk man også å måtte bytte ut probene for hver måling, noe som ville ha vært tungvint idet fantomet var fylt med vann til over probefestene. HF-proben måtte monteres på et stativ utenfor fantomet, med plassering rett ovenfor silikonrøret. For å få fokuset til både HF- og LF-proben inni røret samtidig ble



Figur 3.6: SonoVue sett gjennom mikroskop etter en forstørrelse på 40 ganger. Bildet brukes etter tillatelse av Ross Williams, Sunnybrook Health Sciences Centre.

Diameter [μm]	Resonansfrekvens [MHz]
2.6	3.1
3.2	2.1
4	1.6

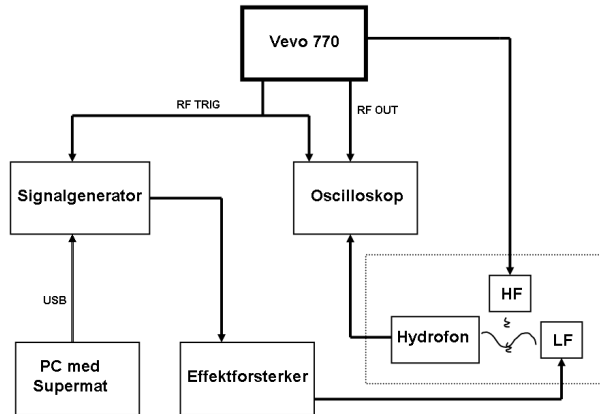
Tabell 3.3: Resonansfrekvens for enkeltbobler av SonoVue

HF-proben plassert nærmere røret enn LF-proben, da HF-proben hadde fokus i 15 mm.

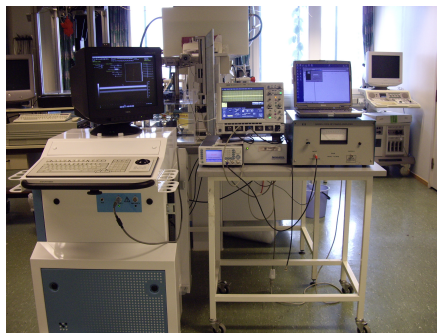
3.2.3 SonoVue

I denne oppgaven er SonoVue (Bracco) brukt som kontrastmiddel. I Figur 3.6 vises bobler av SonoVue sett gjennom et mikroskop. SonoVue er bobler med skall av fosfolipid, og gassen inni boblene er svovelheksafluorid. Gassen er en ugiftig gass med lav vannløselighet, og en tid etter injeksjon vil gassen løses i blodet og forsvinne med utåndingsluften [7]. I klinikken brukes SonoVue bare for diagnostiske formål, og da for undersøkelse av hjertekamrene, store blodkar og for å bedømme skader i brystet og leveren [6]. Den gjennomsnittlige boblediameteren er på $3\mu\text{m}$, og 95% av alle boblene har diameter under $10\mu\text{m}$. I 2004 ble det publisert en artikkel der resonansfrekvensen til SonoVue hadde blitt målt for individuelle bobler av ulik størrelse [32]. Resultatet fra dette vises i Tabell 3.3. Resonansfrekvensen til et kontrastmiddel vil avhenge av egenskaper som bobleskall, stivhet og størrelse, men også av hvor raskt man tar i bruk kontrastmiddelet etter preparering. Dersom vi antar at flesteparten av boblene for SonoVue har diameter på $3\mu\text{m}$, og i tillegg ser bort fra preparasjonsmetode, vil resonansfrekvensen ligge omtrent ved 2.6 MHz ved å ta utgangspunkt i Tabell 3.3.

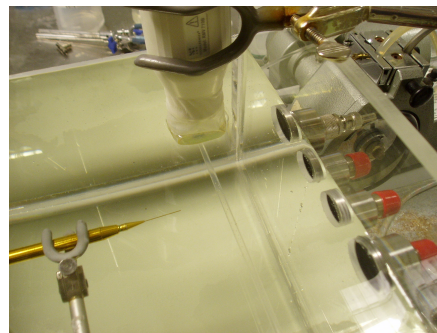
I denne oppgaven ble SonoVue preparert i henhold til bruksanvisningen før det ble sprøytet ned i et begerglass med vann. For å unngå unødvendig bobledestruksjon ved sprøytespissen, ble kontrastmiddelet sprøytet ned i vannet med stor forsiktighet. Jo raskere man sprøyter ut kontrastmiddelet, jo større er sannsynligheten for trykkfall ved sprøytespissen, og dermed større sannsynlighet for å ødelegge bobler [5].



Figur 3.7: Blokkdiagram over måleoppsett for bobledestruksjonsmålinger og kontrastmålinger. Den stiplede ruten representerer fantomet. LF og HF står for henholdsvis LF-probe og HF-probe.



(a)



(b)

Figur 3.8: Måleoppsett for bobledestruksjonsmålinger og kontrastmålinger. (a) Måleinstrumenter. Vevo 770 står lengst til venstre i bildet. (b) Fantom sett ovenfra.

3.2.4 Måleoppsett

I prosjektet fra høsten 2006 ble det etablert et velfungerende laboratorieoppsett for kontrast-deteksjon med SURF Imaging ved høye frekvenser. I denne oppgaven har tilsvarende laboratorieoppsett blitt brukt, men med noen endringer. Samme oppsett har blitt brukt for både bobledestruksjonsmålinger og for vanlige kontrastmålinger. Blokkskjema over måleoppsettet er vist i Figur 3.7, bilde av måleoppsettet er vist i Figur 3.8a.

Signalet ut fra LF-proben ble generert av en digital signalgenerator (Tabor Electronics, Waveform generator WW2572) som igjen ble styrt fra en PC via programmet Supermat (Matlab). Dette ble gjort fordi det var enklere å jobbe med Supermat enn signalgeneratoren. I Supermat kunne innstillinger for LF-pulsen settes. Signalet som ble brukt var sinusformet, og ved å sette innstillingen *Number of Pulses* til 2 ble signalgeneratoren satt til å pulse LF-probene med alternerende fortegn slik SURF Imaging krever. Innstillingene i Supermat for målingene står nærmere beskrevet i vedlegg B. Signalgeneratoren kunne generere maksimalt 16 Volt ut, og for å klare å komme opp i trykk som 140 kPa var det nødvendig å generere høyere spenninger på utsendt signal enn det signalgeneratoren hadde kapasitet til. Før signalet kom ut av proben ble det derfor forsterket opp med en effektforsterker (50dB RF Power Amplifier, Model 2100L). Det var svært viktig å ikke sende mer enn 1 Volt inn på effektforsterkeren, da spenningen ble forsterket ca. 300 ganger gjennom denne. Med høyere spenninger enn dette ville både transduseren og oscilloskopet med høy sannsynlighet tatt skade. For sikkerhets skyld ble derfor Supermat programmert til å sette en maksverdi på det som var mulig å påtrykke manuelt, slik at det ikke var mulig å påtrykke høyere spenninger enn det den valgte proben tålte. Signalene ut fra LF- og HF-proben ble tatt opp av en hydrofon (SN1088) som var plassert nede i fantomet. Hydrofonen var koblet til et digitalt oscilloskop (LeCroy Wavesurfer 64Xs, 600MHz), slik at mottatt signal inn på hydrofonen kunne vises på skjerm. RF-data ble sendt direkte inn på oscilloskopet via uttaket *RF Out* fra Vevo 770, da oscilloskopet hadde mulighet for opptak og lagring av RF-data.

Som nevnt i avsnitt 3.1.2 er det viktig å ha nøyaktig overlapp mellom LF- og HF-pulsene i deteksjonsområdet for å få noen effekt av SURF Imaging. For å få til dette var det nødvendig å ha et felles og stabilt triggesignal for systemet. Vevo 770 ble satt til å være "masteren" i oppsettet, siden det var den tilsynelatende enkleste måten å kunne trigge systemet på. Uttaket *RF Trig* bak på Vevo 770 ble brukt for å generere triggesignalet. Slik blokkskjemaet i figur 3.7 viser trigget Vevo 770 både HF-proben (RMV 710B), oscilloskopet og signalgeneratoren. Siden signalgeneratoren styrte LF-proben ble også LF-proben styrt av det samme triggesignalet. I tillegg til å ha Vevo 770 som kilde for triggesignalet måtte opptakene gjøres i M-mode eller PW Doppler mode, da disse ga stabile triggeforhold. Forskjellen på de to applikasjonene var blant annet muligheten til å bestemme PRF³ på utsendt HF-puls. Forutsetningen for å kunne velge PRF manuelt på Vevo 770 var å aktivere en såkalt Engineering mode. Denne applikasjonen var ikke direkte tilgjengelig via brukergrensesnittet på skjermen, men måtte aktiveres med eget passord. Etter kommunikasjon med VisualSonics i Toronto ble passord og instruksjon om dette tilsendt slik at denne muligheten var åpen. I alle målingene er derfor Engineering mode aktivert, da triggingen viste seg å være rimelig stabil med denne tilstanden aktivert. Alle RF-opptakene i denne oppgaven er gjort i M-mode. Flesteparten av bildeopptakene er gjort i M-mode, men det er også foretatt noen bildeopptak i PW Doppler mode.

Røret i fantomet var koblet til et enkelt pumpesystem som sørget for at kontrastboblene holdt seg i bevegelse gjennom røret. Hastigheten på pumpa kunne stilles manuelt slik at boblene fikk den hastigheten som var ønskelig. Det var selvfølgelig mulig å slå av pumpa dersom boblene skulle være i ro i røret. Endene på røret lå nedi et begerglass fylt med vann der kontrasten ble

³Puls Repetisjons Frekvens

sprøytet oppi. SonoVue ble brukt som kontrastmiddel, og i alle målinger som er gjort har det blitt brukt 2 ml SonoVue i 4 dl vann. Dette tilsvarer en mengde som er ca. 10 ganger større enn normal klinisk mengde for mennesker. Grunnen til den høye konsentrasjonen i denne oppgaven var at det her ble tatt utgangspunkt i vanlig mengde for rotter og mus, siden høyfrekvent avbildning med Vevo 770 i hovedsak brukes på smådyr. Det er forsøkt å ha så like forhold som mulig foran hver måling med tanke på kontrastmengde.

3.2.5 Forberedelser

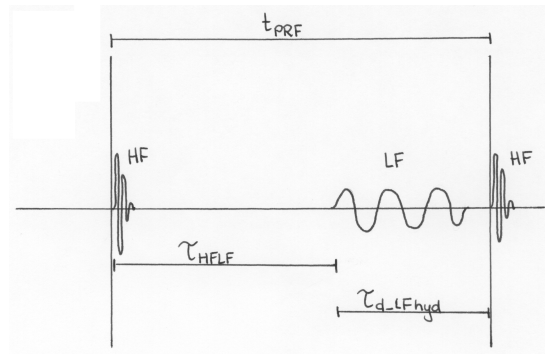
På forhånd var det nødvendig å verifisere at alle LF-probene sendte ut rett trykk i forhold til det som ble påtrykt manuelt via programmet Supermat. Dette ble gjort ved å stille inn hydrofonen horisontalt på den aktuelle LF-proben, og med spissen plassert på samme sted som røret. Røret ble skjøvet ned slik at det ikke var noe i mellom hydrofonen og proben. På den måten ble trykket verifisert midt i røret og i fokus for proben, altså der boblene faktisk kom til å strømme. Ved å lese av hydrofonsensitiviteten for de ulike frekvensene i hydrofonbladet kunne spenningsamplituden avlest på oscilloskopet gjøres om til trykk, og dermed kontrollere om proben sendte ut rett trykkverdi. Det var forøvrig viktig å stille inn hydrofonen i nøyaktig posisjon slik at trykket ble målt der LF-pulsen var høyest i amplitude. Trykket ble variert fra 20-160 kPa, og resultatet av disse målingene ble brukt til å kalibrere de enkelte LF-probene i Supermat.

Etter at trykkene for de ulike probene var kalibrert riktig måtte overlapp mellom LF- og HF-pulsen innstilles. Hydrofonen ble så plassert på skrå, rett foran røret, slik at overlapp kunne verifiseres der. Dette ble gjort i PW Doppler mode med et lite samplevolum. De mottatte signalene inn på hydrofonen ble vist på oscilloskopet. For å få LF- og HF-pulsen til å overlappe, var det nødvendig å forsinke LF-pulsen med en passende tidsforsinkelse. I utgangspunktet var situasjonen følgende: HF-pulsen ble sendt ut rett etter at Vevo 770 sendte ut en triggepuls. Siden LF-pulsen ble styrt av det samme triggesignalet ble LF-pulsen sendt ut etter HF-pulsen på grunn av forsinkelsen gjennom komponentene fra Vevo 770 og frem til LF-proben. Som et resultat av dette, i tillegg til at HF-proben stod nærmere røret enn LF-proben, traff HF-pulsen røret før LF-pulsen. For å kunne få pulsene til å overlappe i røret måtte LF-pulsen i teorien sendes ut *før* HF-pulsen, men dette er umulig siden det ikke går an å gi et signal en negativ tidsforsinkelse i praksis. Løsningen på dette var å forsinke LF-pulsen såpass mye at den overlappet med den *neste* pulsen fra HF-proben, og dette ble gjort ved å sette parameteren *Delay* i Supermat. I det følgende beskrives den generelle metoden som ble brukt til å bestemme tidsforsinkelsen til LF-pulsen:

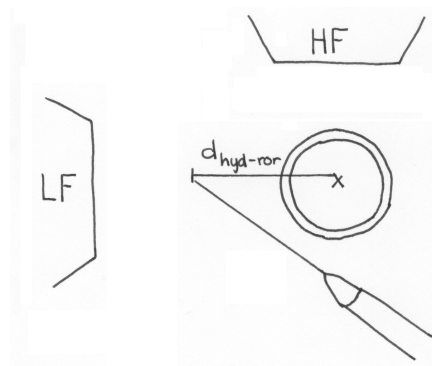
Først posisjoneres hydrofonen i forhold til midten av røret og midten av LF-proben. Deretter posisjoneres HF-proben rett over røret, slik at hydrofonspissen og midten av røret havner i fokuset til HF-proben. Neste steg er å finne igjen både LF-pulsen og HF-pulsen på oscilloskopet slik at de befinner seg i samme vindu. Situasjonen illustreres i Figur 3.9. Tiden mellom hvert triggesignal vil være

$$t_{\text{PRF}} = \frac{1}{\text{PRF}} , \quad (3.4)$$

der PRF er pulsrepetisjonsfrekvensen. Med stabil triggering vil PRF være konstant. Deretter måles avstanden τ_{HFLF} i tid mellom LF- og HF-pulsen. For å kunne få overlapp må LF-pulsen forsinkes til neste ankomende HF-puls. Dette betyr at tidsforsinkelsen for LF-pulsen blir



Figur 3.9: Illustrasjon av trig, HF-puls og LF-puls i forhold til hverandre.



Figur 3.10: Illustrasjon av avstanden mellom hydrofonen og røret.

$$\tau_{d_LFhyd} = (t_{PRF} - \tau_{HF LF}) + \text{finjustering} \quad (3.5)$$

for å få overlapp ved hydrofonen. Den ekstra lille finjusteringen må til for å få pulsene til å overlappe akkurat på den andre pulstoppen til LF-pulsen. Da overlapp er verifisert ved hydrofonen rett utenfor røret, må det beregnes en ny tidsforsinkelse på LF-pulsen for å få overlapp inne i røret. Til dette må avstanden mellom røret og LF-proben måles på B-mode bildet, og ut i fra vanntemperaturen i karet må lyd hastigheten c beregnes. Se illustrasjon i Figur 3.10. Når dette er kjent kan tiden det tar for LF-pulsen å forplante seg fra hydrofonen og til røret enkelt beregnes ved å benytte at ganglengden er $r = c\tau$, slik at

$$\tau_{hyd-ror} = \frac{d_{hyd-ror}}{c} . \quad (3.6)$$

Tidsforsinkelsen for LF-pulsen som sørger for overlapp i røret blir dermed

$$\tau_{LF-ror} = \tau_{d_LFhyd} - \tau_{hyd-ror} . \quad (3.7)$$

Siden hydrofonen ikke kunne plasseres inni røret etter dette, ble det gjort en antagelse på at det faktisk var overlapp inni røret ut i fra beregningene. De samme beregningene måtte gjøres hver gang oppsettet endret seg, både dersom hydrofonen eller HF-proben endret posisjon, eller dersom målingene skulle gjøres for en annen LF-probe.

3.2.6 Bobledestruksjon

Generelt for alle kontrastdeteksjonsmetoder er å unngå bobledestruksjon, bortsett fra i de få tilfellene der man utnytter det. Det var derfor nødvendig å sjekke om bobledestruksjon var til stede ved de ulike LF-trykkene før de vanlige kontrastopptakene kunne tas. På den måten ble det avklart om SURF Imaging var en metode som destruerte bobler i likhet med andre deteksjonsteknikker ved høyere trykk, eller om SURF Imaging var en bedre metode i forhold til dette. Dessuten ga denne type opptak bedre kontroll og oversikt over SURF Imaging som kontrastdeteksjonsmetode.

For å kunne se om boblene ble ødelagt var det viktig å ha boblene i ro i røret under opptak. Prosedyren var å slå på pumpa før hver enkelt måling, slik at nye og friske kontrastbobler befant seg i røret før opptakene begynte. Deretter ble pumpa slått av slik at boblene stod i ro før LF-manipulasjonen inntraff. Dette ble gjentatt for hver endring av LF-trykket, samt før hvert RF-opptak på oscilloskopet og før hvert bildeopptak på Vevo 770. Både RF-opptakene og bildeopptakene ble gjort i M-mode. Det var altså i utgangspunktet friske bobler foran hvert opptak slik at det var mulig å sammenligne resultatene for de ulike LF-trykkene for de ulike LF-probene. Samplevolumet ble satt til midt inni røret slik at ikke noe av rørveggen kom med, og dessuten var det flere kontrastbobler midt i røret enn langs rørveggene.

3.2.7 Kontrastmålinger

For de vanlige kontrastmålingene var oppsettet det samme som for måling av bobledestruksjon, bortsett fra at boblene nå skulle være i konstant bevegelse. Pumpa som pumpet kontrasten gjennom røret stod dermed på under alle opptakene. Pumpa ble satt på så lav hastighet som

mulig for å ha større sannsynlighet for å treffe samme boble med SURF-pulsen. Dessuten ville en situasjon med lav boblehastighet i røret kunne ligne en situasjon av blodstrøm i en kapillæråre. Opptak av RF-data og bildeopptak ble gjort i M-mode. I tillegg ble det tatt et par bildeopptak i PW Doppler mode for å vise enda tydeligere at SURF Imaging fungerte.

Som nevnt i avsnitt 3.2.3 er resonansfrekvensen 2.6 MHz for SonoVue dersom vi antar gjennomsnittlig boblestørrelse på $3\mu\text{m}$. Ved å bruke LF-frekvenser på 1 MHz, 3.5 MHz og 5 MHz ble det dermed testet hvordan SURF Imaging fungerte dersom frekvensen på manipulasjonspulsen lå et stykke under, litt over og mye over resonansfrekvensen til boblene. Det ble beholdt en HF-puls på 20 MHz i alle målingene bortsett fra for LF på 5 MHz, da det tidligere har vist seg å være vrient å bruke høyere frekvenser enn dette på fantomet. For 5 MHz ble det brukt en HF-puls på 25 MHz.

I tillegg til vanlige kontrastmålinger har det blitt gjort opptak med Vevo 770 i lyttemodus for de samme innstillingene. Dette ble gjort ved å koble ut kabelen *Tx Out* inni skanneren slik at skanneren ikke sendte ut noe HF-signal, men bare stod og lyttet etter andre signal. Ved å ha skanneren i lyttemodus ville eventuelle signal på skjermen bare kunne skyldes effekter av LF-pulsen. RF-opptak og bildeopptak ble tatt på tilsvarende måte som for de vanlige kontrastmålingene.

3.2.8 Opptak av RF-data

For å kunne studere signalene i røret og SURF Imaging på en annen måte enn ved bildeopptak er opptak av RF-data nyttig. Ved å ta rådata direkte ut fra ultralydskanneren kan den videre prosesseringen av signalene foregå manuelt på ønsket måte, noe som er nødvendig for subtraksjonsteknikken i SURF Imaging. Som nevnt i avsnitt 3.2.4 ble RF-dataene i denne oppgaven tatt opp på et digitalt oscilloskop ved direkte uttak via *RF Out* på Vevo 770. Alle RF-opptakene er gjort med Vevo 770 i M-mode. Samplingen på oscilloskopet ble gjort i RealTime med en samplingsrate på 200 MS/s. De øvrige innstillingene på oscilloskopet står nærmere beskrevet i vedlegg B. Tidligere har RF-opptak blitt gjort med en høyfrekvent 8-kanals skanner med mulighet for sending og mottak av RF-data. Grunnen til at denne ikke ble brukt i denne oppgaven var fordi det digitale oscilloskopet hadde en fordel med større lagringsbuffer.

Oppsettet fungerte på en slik måte at når man trykket *Scan* på Vevo 770 begynte oscilloskopet å sample idet det første triggesignalet ble mottatt. Derfra ble bufferet fylt opp fortløpende. Samplingen stoppet når bufferet var fullt. Spesielt var dette fordelaktig for RF-opptak av bobledestruksjon, da det var nødvendig å få med tidsforløpet fra begynnelsen før boblene eventuelt hadde rukket å bli ødelagt. Det var i tillegg viktig at ikke de første dataene ble overlagret, noe som ikke var et problem siden oscilloskopet sluttet å sample når bufferet ble fullt. Det eneste en måtte passe på var å sette triggerinnstillingene på oscilloskopet til å være *Single* før opptaket, og trykke *Stop* like etter Vevo 770 ble startet og RF-dataene ble synlige på oscilloskopet.

Kapittel 4

Resultater

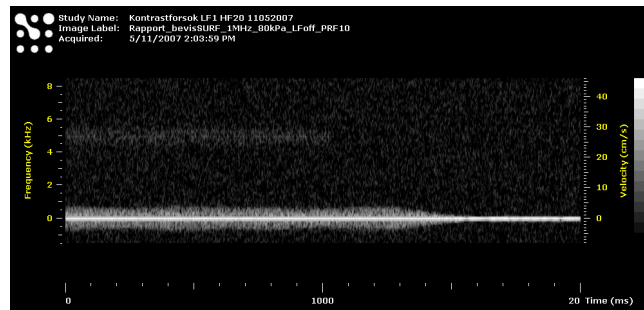
Dette kapitlet viser resultatene fra målingene beskrevet i avsnitt 3.2.6, 3.2.7 og 3.2.8. Det har blitt gjort RF-opptak, bobledestruksjonsmålinger og kontrastmålinger med LF-trykk på 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120 og 140 kPa. Kontrastmålingene har blitt tatt i vanlig modus og i lyttemodus. I dette kapitlet er bare et utvalg av resultatene vist, resten av målingene er vist i vedlegg C og D.

4.1 Verifisering av SURF Imaging i PW Doppler mode

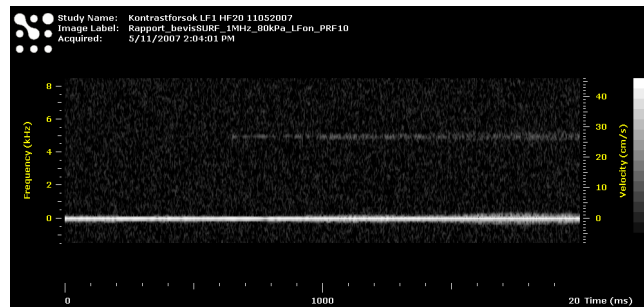
For alle LF-probene ble det tatt bildeopptak i PW Doppler mode med kontrastbobler i røret for å verifisere at SURF Imaging fungerte som kontrastdeteksjonsmetode. For LF på 1 MHz ble det brukt en PRF på 10 kHz, mens for 3.5 MHz og 5 MHz ble PRF satt til 2 kHz. Dette ble gjort for å vise at metoden fungerte for ulike PRF. Resultatene for 1 MHz vises i Figur 4.1, resultatet for 3.5 MHz vises i Figur 4.2, og resultatet for 5 MHz vises i Figur 4.3. I alle figurene viser aksene til venstre frekvens og aksene til høyre hastighet. Frekvensaksen tilsvarer det detekterte dopplerskiftet. Vi ser at for alle LF-frekvensene dukker det opp et signal ved halve PRF. Dette signalet blir synlig bare når LF er slått på. Når LF blir slått av forsvinner signalet og ingen ekko fra boblene detekteres.

4.2 Bobledestruksjon

I alle målinger for bobledestruksjon ble trykket fra LF-probene variert i området 0-140 kPa med intervaller på 20 kPa, mens trykket fra HF-proben var konstant på 100% av maksimalt trykk. Det var ikke oppgitt hva en power-innstilling på 100% på Vevo 770 tilsvarer i trykk, men ut fra tilsendte måleresultater fra VisualSonics ble det gjort en antagelse om at en power-innstilling på 100% tilsvarer oppgitt maksimalt negativt trykk i disse resultatene. Dersom en i tillegg antar at resultatene fra VisualSonics gjelder for proben i denne oppgaven, var maksimalt negativt trykk 9.19 MPa i vann i M-mode [11]. Det vil være en viss feilmargin ved denne antagelsen, og i følge resultatene fra VisualSonics er denne på $\pm 12\%$. For å redusere feilmarginen måtte HF-proben blitt kalibrert, men denne kalibreringen er ikke gjort i denne oppgaven. Nærmere beskrivelse av de øvrige innstillingene på Vevo 770 finnes i vedlegg B.

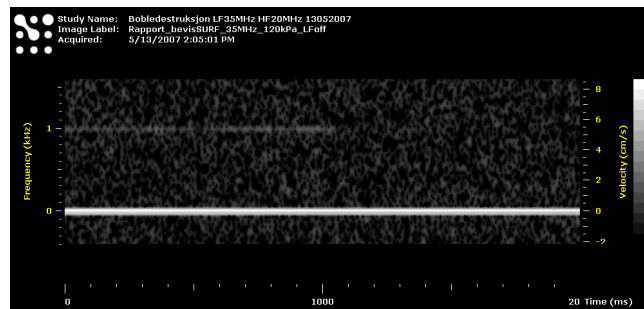


(a)

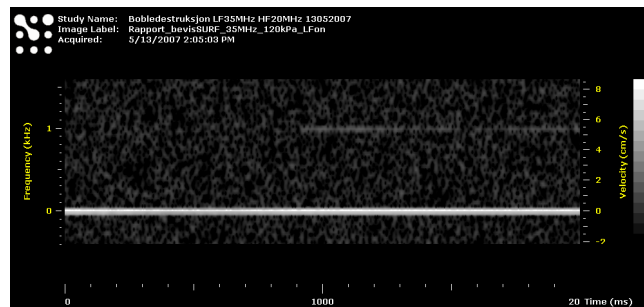


(b)

Figur 4.1: Bevis for SURF Imaging i PW Doppler mode for LF 1 MHz og HF 20 MHz. LF-trykk 80 kPa. PRF 10 kHz. (a) LF blir slått av. (b) LF blir slått på.

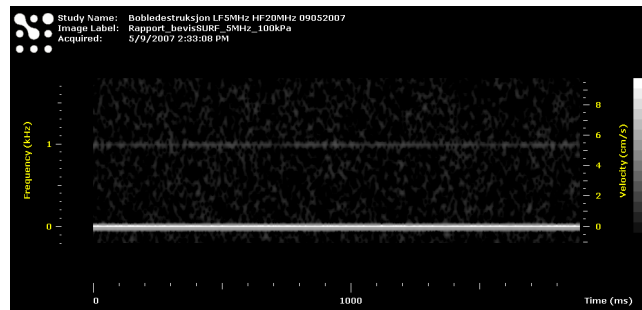


(a)

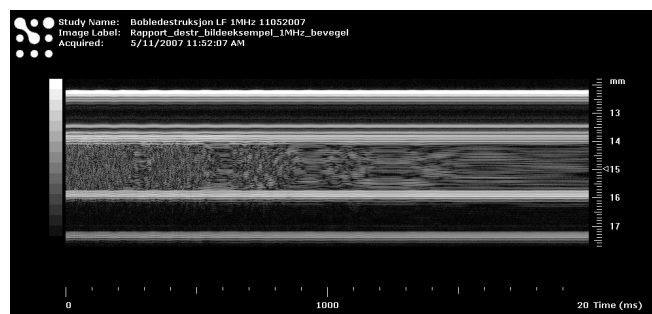


(b)

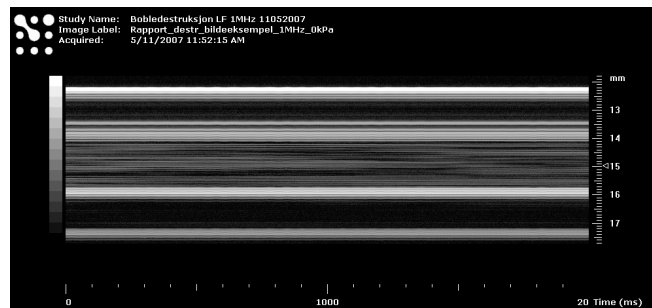
Figur 4.2: Bevis for SURF Imaging i PW Doppler mode for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz. LF-trykk 120 kPa. PRF 2 kHz. (a) LF blir slått av. (b) LF blir slått på.



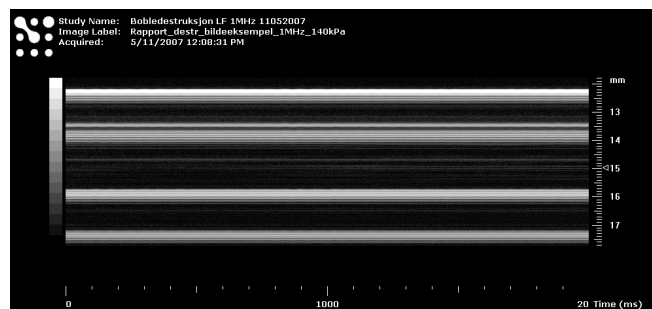
Figur 4.3: Bevis for SURF Imaging i PW Doppler mode for LF 5 MHz og HF 25 MHz. LF-trykk 100 kPa. PRF 2 kHz.



(a)



(b)



(c)

Figur 4.4: Eksempel på ikke-destruksjon og destruksjon av bobler med LF 0 kPa og 140 kPa. LF 1 MHz og HF 20 MHz. a) Boblene går fra å være i bevegelse til å stå i ro. b) Etter 12 sekunder med LF 0 kPa. c) Etter 12 sekunder med LF 140 kPa.

Figurene 4.4-4.7 viser resultatene fra bobledestruksjonsmålingene, der Figur 4.4 er tatt med som et illustrerende eksempel på hvordan det ser ut dersom bobledestruksjon foreligger. I alle figurene vises rørområdet, det vil si at både de ytre og indre rørveggene vises i M-mode vinduet. Kontrastboblene strømmer midt i bildet, det vil si innenfor de indre rørveggene som ligger omtrent symmetrisk om 15 mm dybde. I Figur 4.4a ser vi at signalet inni røret er prikkete til venstre i bildet, for deretter å bli stripete til høyre i bildet. Det prikkete signalet illustrerer hvordan boblene først er i bevegelse, altså når pumpa som pumper kontrasten gjennom røret står på. Når pumpa blir slått av faller boblene til ro, og dermed går signalet fra å være prikkete til å bli stripete. Figur 4.4b og 4.4c viser hvordan kontrastsignalet blir seende ut etter 12 sekunder med påtrykk av LF-trykk på henholdsvis 0 kPa og 140 kPa. Ved 0 kPa er det ingen synlig forskjell i signalstyrke i forhold til signalet der boblene falt til ro i 4.4a. Ved 140 kPa derimot har signalintensiteten blitt kraftig svekket, noe som tyder på bobledestruksjon. Mesteparten av boblene har blitt ødelagt fordi de har blitt utsatt for et høyere trykk enn de kan tåle, og dermed er det få reflektorer igjen i røret som kan gi tilbakespredt signal.

Figurene 4.5, 4.6 og 4.7 viser bildeopptak for henholdsvis 1 MHz, 3.5 MHz og 5 MHz der bobledestruksjon inntraff. For 1 MHz ble destruksjon observert ved ca. 80 kPa og utover, ved 3.5 MHz ble destruksjon observert ved ca. 120 kPa og utover, mens ved 5 MHz ble destruksjon observert ved ca. 100 kPa og utover. Dette er basert på øyemål. Dersom mer nøyaktige mål ønskes må dette analyseres ut i fra RF-dataene. I denne oppgaven viste dette seg å være problematisk, mer om dette i avsnitt 5.4. De øvrige bildeopptakene for de andre LF-trykkene som ikke er vist i dette kapittelet finnes i vedlegg C.

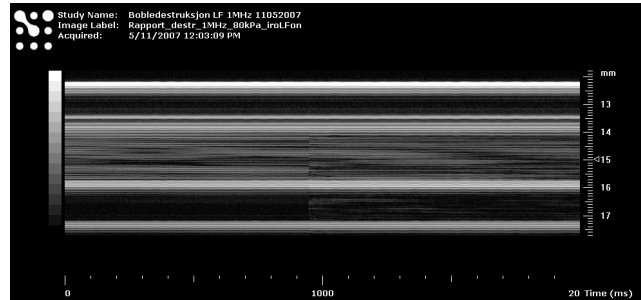
Grunnen til at det er vist tre bildeopptak for 3.5 MHz og 5 MHz istedenfor bare to som for 1 MHz, er at signalet fra LF-pulsen slår igjennom rørveggen og blir liggende oppå kontrastsignalet. Mer om dette i avsnitt 4.3 og 5.3. For å vise at kontrastsignalet er svekket vises derfor starten av neste opptak slik som i Figur 4.6c og 4.7c. Der er LF slått av og signalet som da er i røret er det kontrastsignalet som er igjen etter det forrige LF-påtrykket.

Det var ønskelig å ha kontroll på hvor stor MI var i målingene. Som nevnt i avsnitt 3.1.2 er det LF-pulsen som har størst innvirkning på boblene, derfor er MI_{LF} beregnet for alle LF-trykkene og for alle LF-frekvensene. Siden MI_{tot} generelt vil være høyere enn MI_{LF} er denne også tatt med i betraktning. For å beregne MI_{tot} må trykket fra HF-pulsen summeres med trykket for LF-pulsen. Siden MI beregnes ut fra den maksimale negative trykkamplituden må den beregnes for tilfellet der HF-pulsen ligger på bunnen av LF-pulsen, da dette tilfellet vil gi maksimal negativt trykk. Siden SURF-pulsen bare varer over den tiden HF-pulsen overlapper med LF-pulsen, er det frekvensen for HF-pulsen som er bestemmende for MI_{tot} . Verdiene for MI i de ulike målingene er oppgitt i Tabell 4.1, der

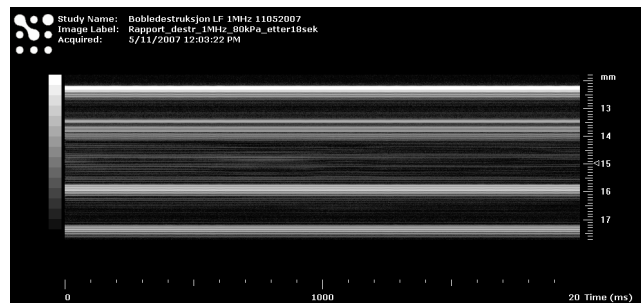
$$MI_{tot} = \frac{(P_{neg_LF} + P_{neg_HF})[MPa]}{\sqrt{20MHz}} \quad (4.1)$$

og

$$MI_{LF} = \frac{P_{neg_LF}[MPa]}{\sqrt{LFMHz}}. \quad (4.2)$$



(a)

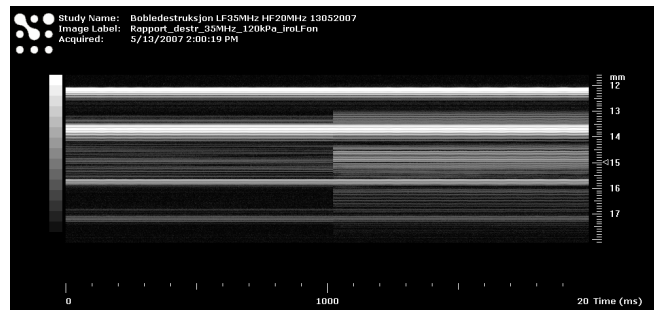


(b)

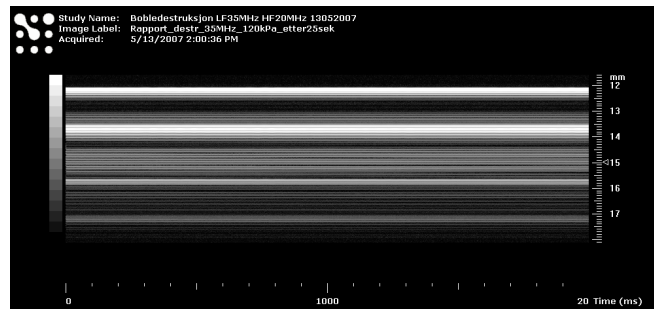
Figur 4.5: Bobledestruksjon for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa. (a) LF blir slått på midt i bildet. (b) Etter 18 sekunder.

$P_{\text{neg_LF}}$ [MPa]	$P_{\text{neg_HF}}$ [MPa]	MI_{LF1MHz}	$MI_{\text{LF3.5MHz}}$	MI_{LF5MHz}	MI_{tot}
0	9.19	0	0	0	2.05
0.02	9.19	0.02	0.01	0.01	2.05
0.04	9.19	0.04	0.02	0.02	2.06
0.06	9.19	0.06	0.03	0.03	2.07
0.08	9.19	0.08	0.04	0.04	2.07
0.10	9.19	0.10	0.05	0.05	2.08
0.12	9.19	0.12	0.06	0.05	2.08
0.14	9.19	0.14	0.08	0.06	2.09

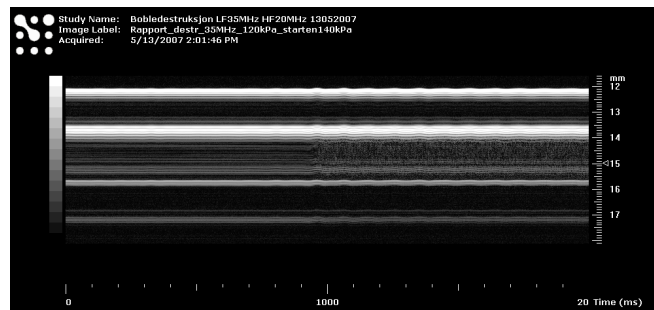
Tabell 4.1: Verdier for MI @ 15 mm dybde.



(a)

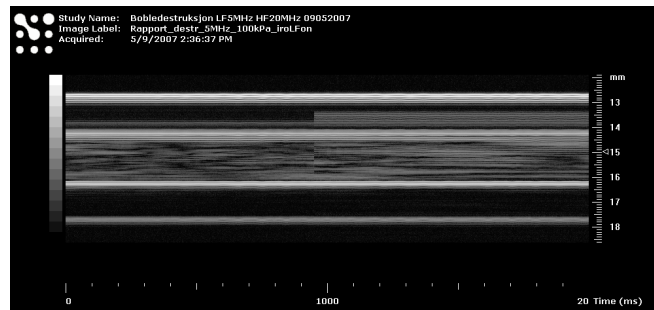


(b)

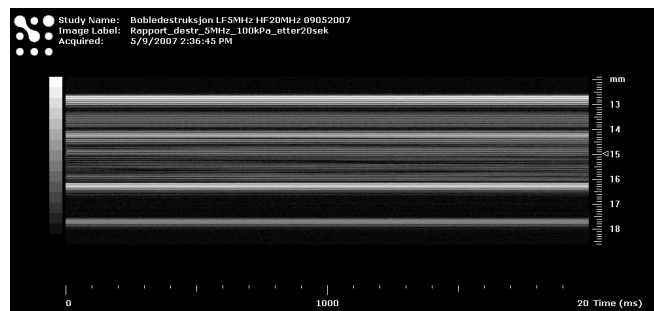


(c)

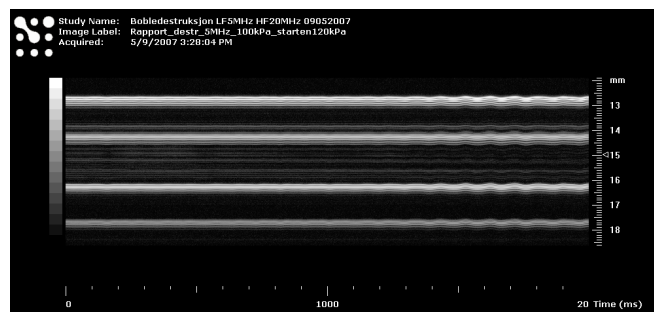
Figur 4.6: Bobledestruksjon for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa. (a) LF 120 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Etter 25 sekunder med LF 120 kPa. (c) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 120 kPa.



(a)

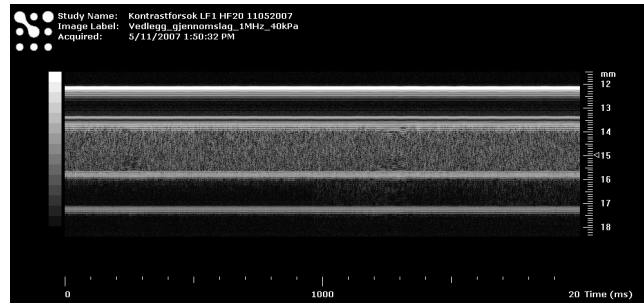


(b)

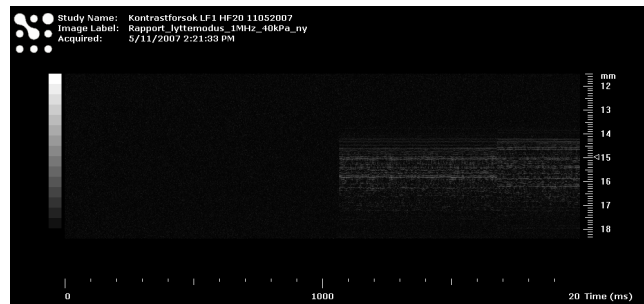


(c)

Figur 4.7: Bobledestruksjon for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 100 kPa. (a) LF 100 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Etter 20 sekunder med LF 100 kPa. (c) Starten av neste måling. LF er slått av etter påtrykk med 100 kPa.



(a)



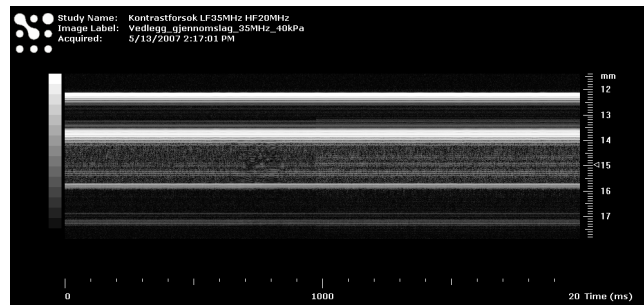
(b)

Figur 4.8: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttmodus.

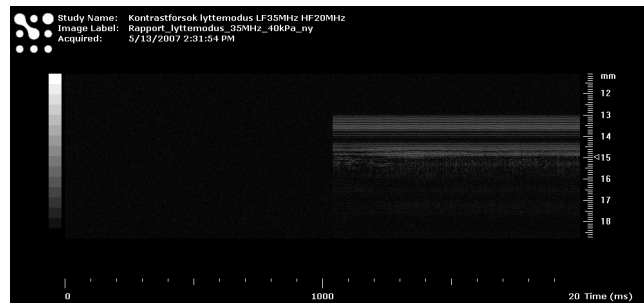
4.3 Kontrastmålinger

I likhet med målingene for bobledestruksjon ble LF-trykket variert i området 0-140 kPa med intervall på 20 kPa for kontrastmålingene. HF-trykket ble fortsatt beholdt på 100% av maksimal trykkverdi. I dette kapittelet er bare et utvalg av måleresultatene vist, resten finnes i vedlegg D. Figur 4.8-4.10 viser resultatene for de ulike LF-frekvensene med 40 kPa, Figur 4.11-4.13 viser resultatene for 80 kPa, og Figur 4.14-4.16 viser resultatene for 140 kPa. I alle opptakene blir LF slått på midt i bildet, det vil si at LF er 0 kPa før dette tidspunktet. På den måten er det lettere å sammenligne hva som skyldes LF-manipulasjonen. Det som er felles for alle resultatene er at det dukker opp et signal som ligger både litt inni røret og som strekker seg ut over rørveggen idet LF blir slått på. Dette signalet blir sterkere både for høyere trykk og for høyere LF-frekvenser, og det gjør seg gjeldende både i vanlig modus og i lyttmodus. For 1 MHz ser vi at gjennomslaget får et prikkete utseende i lyttmodus, mens for 3.5 MHz og 5 MHz er det mer stripete. Grunnen til at gjennomslaget ligger ved ca. 14-16 mm dybde for 1 MHz og ved ca. 13-15 mm dybde for 3.5 MHz og 5 MHz har med orienteringen av HF-proben å gjøre. I opptakene i lyttmodus for 5 MHz vises ikke tidspunktet der LF blir slått på. Som en referanse til situasjonen før LF blir slått på kan man bruke opptaket med LF-trykk 0 kPa som tilsvarer nettopp dette. Dette vises i Figur D-11 i vedlegg D. Det har forøvrig ikke blitt tatt målinger for LF-trykk på 20 kPa ved LF 5 MHz.

Figur 4.17 viser et opptak som ble gjort i PW Doppler mode i lyttmodus med LF 3.5 MHz og trykk på 120 kPa. Vi ser her ingen effekter som skyldes LF-pulsen på samme måte som det gjør i M-mode. Dette er igjen basert på øyemål.

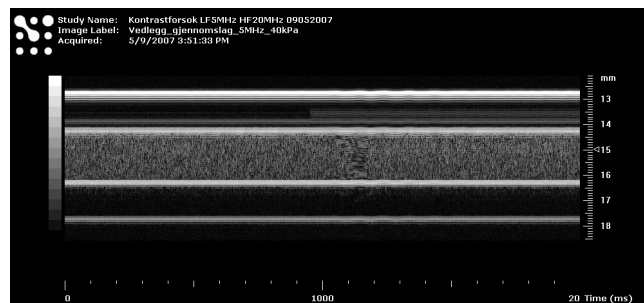


(a)

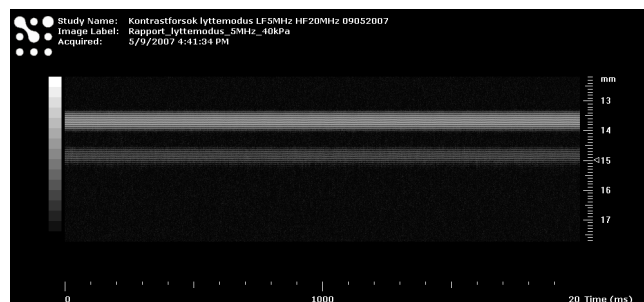


(b)

Figur 4.9: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttemodus.

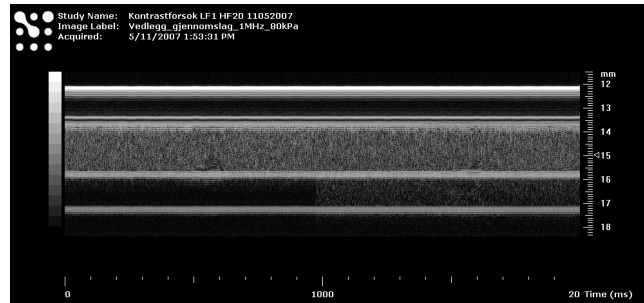


(a)

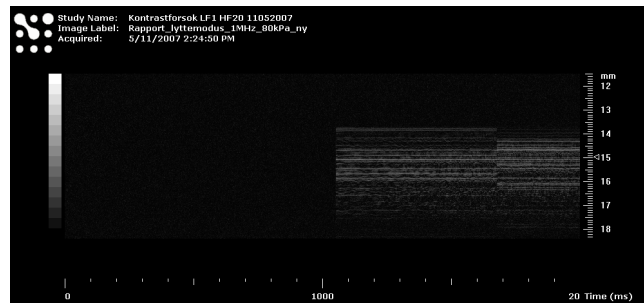


(b)

Figur 4.10: Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 40 kPa. (a) Vanlig modus. LF blir slått på midt i bildet. (b) Lyttemodus. LF står på i hele opptaket.

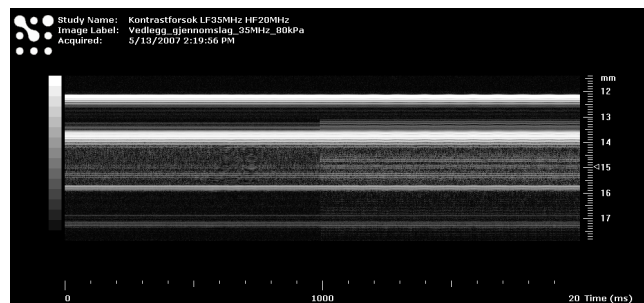


(a)

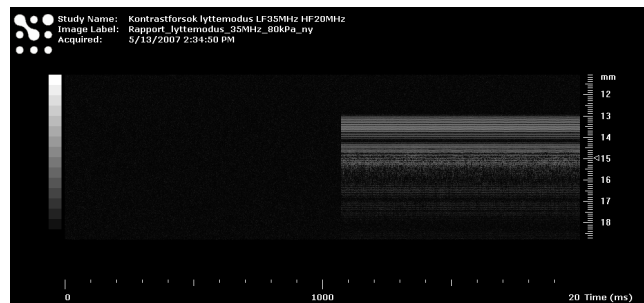


(b)

Figur 4.11: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttemodus.

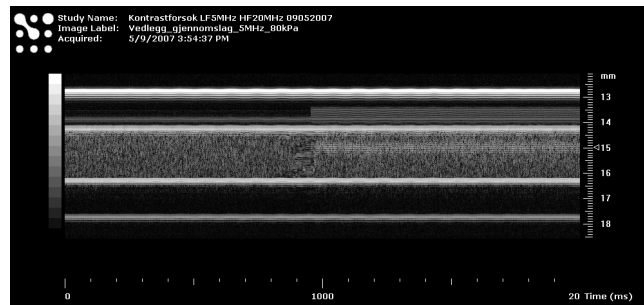


(a)

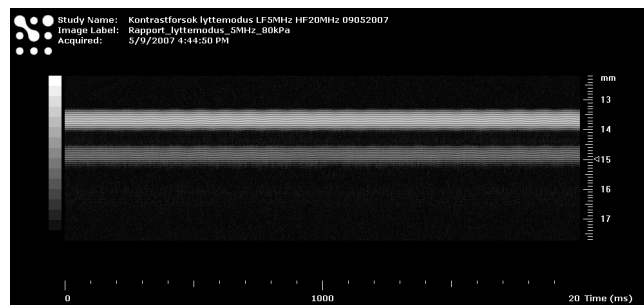


(b)

Figur 4.12: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttemodus.

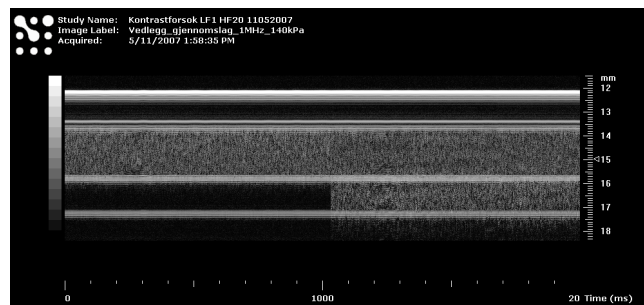


(a)

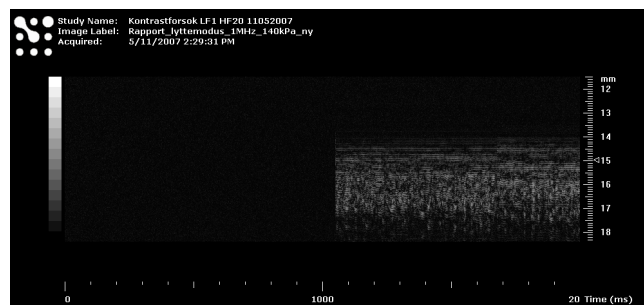


(b)

Figur 4.13: Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 80 kPa. (a) Vanlig modus. LF blir slått på midt i bildet. (b) Lytttemodus. LF står på i hele opptaket.

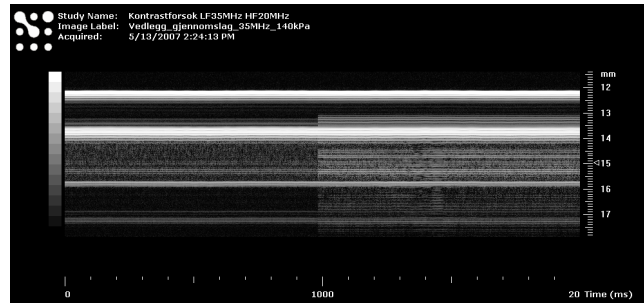


(a)

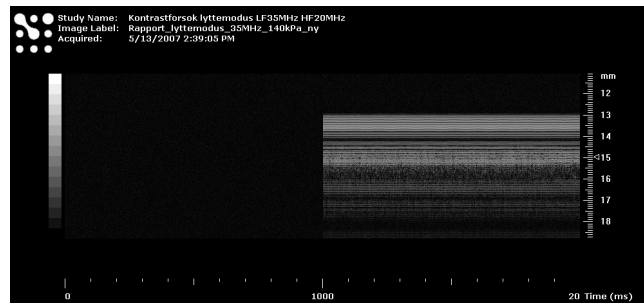


(b)

Figur 4.14: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 140 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lytttemodus.

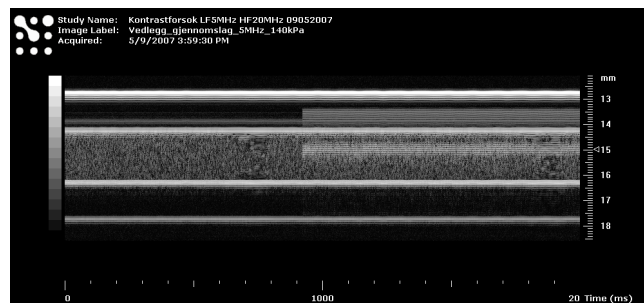


(a)

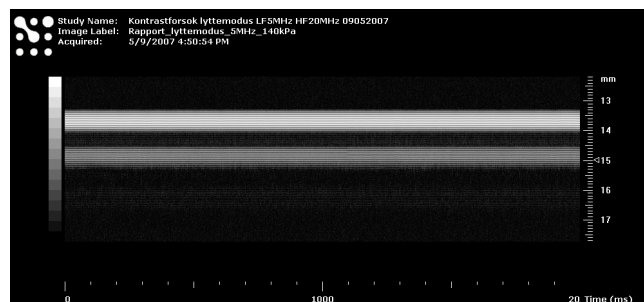


(b)

Figur 4.15: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 140 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttmodus.

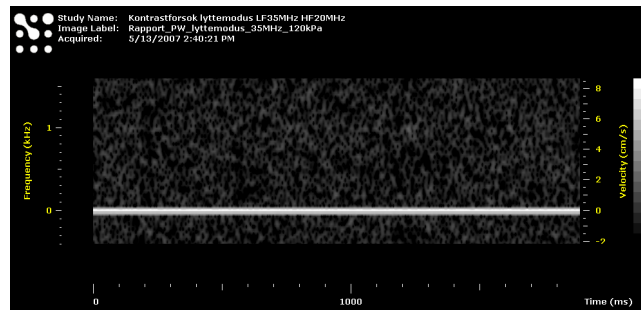


(a)



(b)

Figur 4.16: Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 140 kPa. (a) Vanlig modus. LF blir slått på midt i bildet. (b) Lyttmodus. LF står på i hele opptaket.

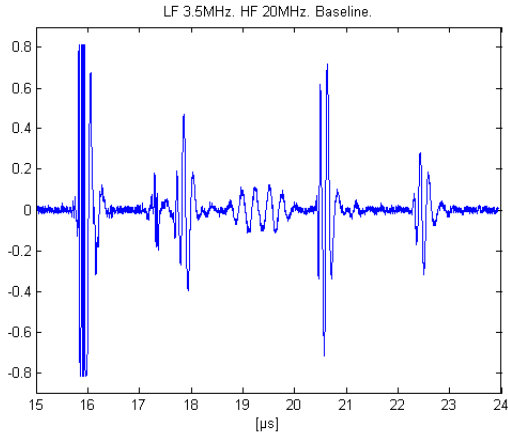


Figur 4.17: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz i lytttemodus i PW Doppler mode. LF-trykk 120 kPa. PRF 2 kHz.

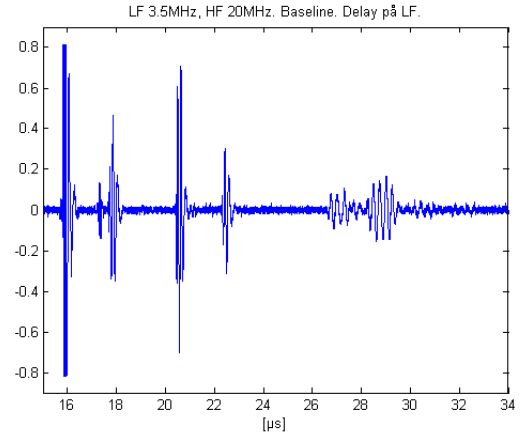
4.4 Opptak og prosessering på RF-data

Figur 4.18 viser de viktigste observasjonene som ble gjort ved opptak av RF-dataene. Figur 4.18a og 4.18b illustrerer hvordan gjennomslaget av LF-pulsen påvirker RF-dataene med LF 3.5 MHz. Signalene som ligger ved ca. $16\mu\text{s}$ og $22.5\mu\text{s}$ er ekko fra de ytre rørveggene, mens signalene som ligger ved ca. $18\mu\text{s}$ og $20.5\mu\text{s}$ er ekko fra de indre rørveggene. Kontrasten strømmer altså mellom ca. $18\mu\text{s}$ og $20.5\mu\text{s}$, men de nevnte figurene viser baselineopptak, det vil si uten kontrast i røret. Vi ser dermed i Figur 4.18a at en lavfrekvent puls ligger midt i røret, noe som antas å være gjennomslaget av LF-pulsen som nevnt i avsnitt 4.3. Som en forsikring på at det faktisk er LF-pulsen som ligger i røret, er LF-pulsen gitt en viss tidsforsinkelse i Figur 4.18b. Vi ser da at det lavfrekvente signalet dukker opp lenger vekk fra røret. I tillegg ser vi at det er tydelige gjennomslag som blir synlige, sannsynligvis på grunn av at den ene ble maskert av den ene rørvæggen i Figur 4.18a. Myser man ekstra godt på 4.18b kan man også skimte to litt mindre signaler som ligger noen μs bak LF-gjennomslaget.

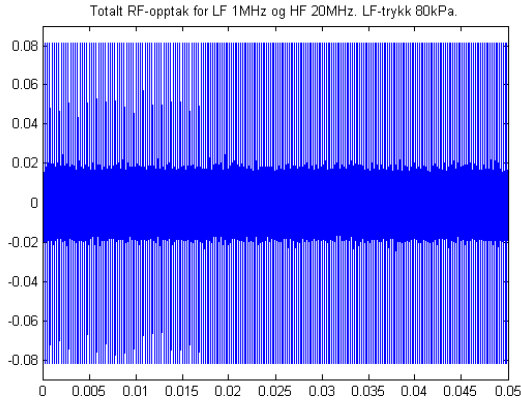
Figur 4.18c og 4.18d er fra opptak med LF 1MHz med kontrast i røret. I 4.18c vises et eksempel på et totalt RF-opptak slik det så ut på oscilloskopet. I 4.18d er det zoomet inn på ett av skuddene, der bare rørområdet vises. Bokstavene A og D i figuren tilsvarer de ytre rørveggene, mens B og C tilsvarer de indre rørveggene. Kontrastsignalet skal da ligge mellom B og C, og vi ser at signalet mellom B og C ligger høyere enn støygulvet utenfor røret. Dette betyr at det er kontrastsignalet vi ser i røret. Observasjonen her er at RF-opptaket er preget av mye klipping, mest på signalet fra rørveggene, men også på selve kontrastsignalet. Dette er et generelt resultat som gjelder for alle RF-opptakene som har blitt gjort. Grunnen til at det ikke er mye klipping av signalene i Figur 4.18a og 4.18b er at signalene der er tilpasset vinduet på oscilloskopet, slik at oscilloskopet viser akkurat det figurene viser. Allikevel ser vi at signalet fra den første rørvæggen i Figur 4.18a er klippet, så klippingen gjør seg gjeldende også der. Opptakene som ble gjort i denne oppgaven gjorde prosesseringen av RF-data vanskeligere enn antatt, mer om denne problematikken i avsnitt 5.4.



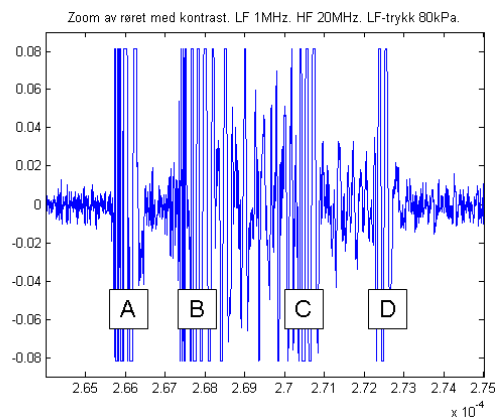
(a) LF 3.5MHz, 120kPa. Baseline.



(b) LF 3.5MHz, 120kPa. Baseline med forsinket LF.



(c) LF 1MHz, 80kPa.



(d) LF 1MHz, 80kPa. Zoom på rørområdet.

Figur 4.18: RF-opptak i baseline og med kontrast. HF er 20 MHz i alle figurene. (a) Baseline. Gjennomslag av LF i røret. (b) Baseline. Gjennomslag av LF, med en innført tidsforsinkelse på LF. (c) Totalt RF-opptak med kontrast i røret. (d) RF-opptak med kontrast i røret, zoomet inn på ett skudd.

Kapittel 5

Diskusjon

I dette kapitlet analyseres og diskuteres resultatene som ble vist i kapittel 4.

5.1 Verifisering av SURF Imaging i PW Doppler mode

Felles for alle LF-frekvensene er at det dukker opp et signal ved halve PRF ved påtrykk av LF-pulsen slik figurene 4.1, 4.2 og 4.3 viser. Dette stemmer bra med hvordan SURF-metoden virker. SURF sender som nevnt to pulser etter hverandre med alternerende fortegn, slik at én periode i SURF tilsvarer to pulsperioder. Dette betyr at

$$T_{\text{SURF}} = 2T_{\text{PRF}} , \quad (5.1)$$

slik at

$$\text{PRF}_{\text{SURF}} = \frac{1}{T_{\text{SURF}}} = \frac{1}{2T_{\text{PRF}}} = \frac{\text{PRF}}{2} . \quad (5.2)$$

Dermed stemmer det at signalet dukker opp ved 5 kHz når PRF er 10 kHz, og ved 1 kHz når PRF er 2 kHz. Dessuten blir ekko fra boblene bare detektert dersom LF-pulsen er slått på. Dersom det ikke hadde blitt detektert et signal ved halve PRF, hadde det heller ikke vært overlapp mellom LF- og HF-pulsen. Dette beviser altså at SURF Imaging virker for alle manipulasjonspulsene som er brukt i denne oppgaven, med en avbildningspuls på 20 MHz for 1 MHz og 3.5 MHz, og avbildningspuls på 25 MHz for 5 MHz.

5.2 Bobledestruksjon

Først og fremst viser resultatene i avsnitt 4.2 at det er bobledestruksjon til stede ved påtrykk av høyere trykkamplituder. Dette viser at SURF Imaging er en kontrastdeteksjonsmetode som ødelegger bobler ved høye trykk i likhet med eksisterende kontrastdeteksjonsmetoder.

Figur 4.5, 4.6 og 4.7 viser ved hvilke LF-trykk det blir observert bobledestruksjon ut i fra øyemål for de ulike LF-frekvensene. Selv om det er destruksjon er det fortsatt noe signal igjen i

røret, noe som tyder på at noen av boblene fremdeles er intakte og sprer signal tilbake slik som i Figur 4.5b. I en kontrastinjeksjon vil det alltid være bobler som ikke har den gjennomsnittlige boblediameteren som er oppgitt på kontrastmiddelet. Som forklart i avsnitt 2.1.1 vil resonansfrekvensen avvike fra gjennomsnittlig verdi dersom boblestørrelsen avviker fra gjennomsnittlig diameter. Siden boblene er på sitt skjøreste ved sin resonansfrekvens, kan det gjenværende signalet derfor skyldes bobler med en annen diameter (og dermed en annen resonansfrekvens) som gjør de mer robuste enn de gjennomsnittlige boblene ved påtrykk av samme frekvens og trykk.

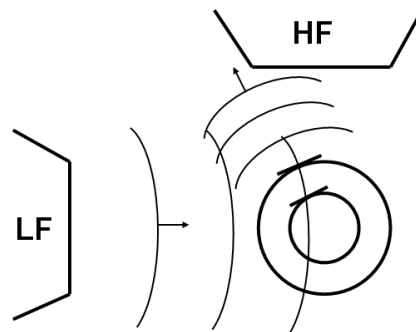
Det første som observeres ut i fra MI-verdiene i Tabell 4.1 er at verdien for MI_{tot} er særdeles høy i forhold til anbefalte verdier. Dersom MI_{tot} skulle vært bestemmende for hvilken MI som gjelder i målingene, skulle vi ha observert destruksjon allerede ved 20 kPa. Dette er ikke tilfellet, noe som bekrefter teorien om at det er MI_{LF} som gjelder selv om MI_{tot} er størst. Som nevnt i avsnitt 2.3 ødelegges bobler ved $MI \sim 0.5$, og ut i fra dette er anbefalt øvre grense for kontrastavbildning satt til $MI \sim 0.1$. Tabell 4.1 bekrefter at den anbefalte grensen på 0.1 er fornuftig, og at den muligens kunne vært senket for målingene i denne oppgaven. For LF 1 MHz skjer destruksjonen ved $MI 0.08 (\approx 0.1)$, ved LF 3.5 MHz skjer destruksjonen ved $MI 0.06 (\approx 0.1)$ og ved LF 5 MHz skjer destruksjonen ved $MI 0.05 (\approx 0.1)$. Dersom MI-verdiene i tabellen rundes av med ett desimal, ser vi at destruksjonen inntreffer ved omtrent anbefalt øvre grense for alle de tre LF-frekvensene. Destruksjonen avhenger av hvilket frekvensområde boblene har sin resonansfrekvens. Fra avsnitt 3.2.3 ble det funnet at SonoVue har gjennomsnittlig resonansfrekvens ved ca. 2.6 MHz, men som sagt vil det alltid være bobler som avviker fra gjennomsnittet. Fra MI-verdiene i tabellen ser vi at boblene tåler minst ved LF 1 MHz og mest ved LF 3.5 MHz. Dersom injeksjonen ved 1 MHz inneholdt mange store bobler kan det være at den gjennomsnittlige resonansfrekvensen har blitt dratt litt ned fra 2.6 MHz til nærmere 1 MHz. Ved resonansfrekvensen tåler boblene minst, og dermed skal det ikke så høye trykk til for å ødelegge boblene. Den samme forklaringen kan også gjelde for LF 3.5 MHz, nemlig at injeksjonen kan ha inneholdt flere store bobler med resonansfrekvens et stykke under 3.5 MHz. Dette gjør at de blir mindre påvirket av en høy påtrykt frekvens, og det skal høyere trykk til for å ødelegge de. Det er forøvrig ikke sikkert at de observerte destruksjonstrykkene stemmer nøyaktig siden resultatene er basert på øyemål, men det er her gjort en antagelse om at de observerte verdiene ligger i nærheten av de korrekte trykkverdiene.

Dersom bobledestruksjon skal unngås eller reduseres, må altså trykket fra både HF- og LF-probene senkes. Siden det er LF-trykket som har mest å si for gjeldende MI-verdi, vil denne være den viktigste å kontrollere.

Det er forøvrig verdt å påpeke for fremtidige målinger at en bør slå av LF-pulsen på slutten av det samme opptaket for å se om det har vært bobledestruksjon. På den måten unngås problemet om at en må ta med begynnelsen av neste måling, og det blir lettere å sammenligne kontrastsignalet før og etter påtrykk av LF.

5.3 Kontrastmålinger

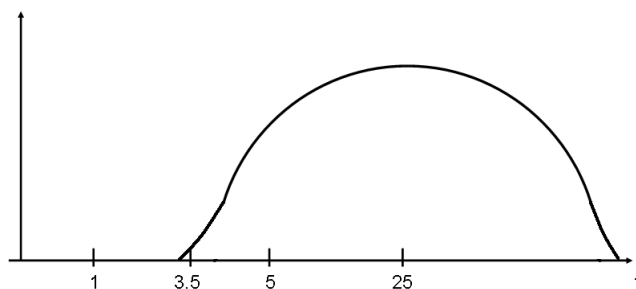
Slik resultatene viser dukker det opp et signal som ligger både inni røret og som strekker seg ut over rørvæggen idet LF blir slått på. Spesielt interessant er det at signalet dukker opp i lyttemodus, noe som bekrefter at det er en effekt av LF-manipulasjonen. Dersom SURF-metoden hadde fungert perfekt skulle det ikke blitt detektert noe i lyttemodus. En mulig teori er at dette gjennomslaget skyldes spekulær refleksjon, det vil si refleksjoner av LF-pulsen som treffer rørveggene, og som da plukkes opp av HF-proben. Se illustrasjon i Figur 5.1. I noen av opptakene i lyttemodus får gjennomslaget et prikkete utseende, spesielt med LF 1 MHz. Dette



Figur 5.1: Spekulær refleksjon av LF fra rørveggen.

gjelder for alle LF-trykk. Tilsvarende observeres for LF 3.5 MHz, men her er det i tillegg et stripete preg på gjennomslaget i opptakene. For LF 5 MHz består gjennomslaget så godt som bare av striper. Dette kan tyde på at gjennomslaget skyldes spredning fra kontrastboblene for LF 1 MHz, spredning fra kontrastboblene og røret for LF 3.5 MHz, og spredning bare fra røret for LF 5 MHz. En mulig forklaring på hvorfor det plukkes opp ulik spredning for de ulike LF-frekvensene kan være båndbredden på HF-proben. Figur 5.2 viser en skisse av hvordan HF-båndbredden kan være. HF-proben har senterfrekvens på 25 MHz, slik at båndbredden vil ligge symmetrisk om denne. Dersom mesteparten av boblepopulasjonen i injeksjonen har en resonansfrekvens rundt 2.6 MHz, vil en utsendt frekvens på 1 MHz ligge litt under resonansfrekvensen, noe som betyr at boblene vil oscillere ulinært og gi harmonisk spredning som forklart i avsnitt 2.1. De harmoniske komponentene vil ligge høyere opp i frekvensbåndet slik at de havner nær frekvensbåndet til HF-proben, og dermed plukkes de opp av HF-proben. Siden rørveggen er stasjonær vil denne gi lineær spredning rundt den utsendte frekvensen på 1 MHz, og derfor plukkes ikke dette opp av HF-proben da frekvensbåndet ikke dekker denne frekvensen. I motsatt tilfelle, det vil si når LF er 5 MHz, vil utsendt frekvens ligge et stykke over resonansfrekvensen og boblene blir lineære spredere. Siden rørveggen også gir lineær spredning vil rørsignalet være sterkere enn boblesignalet ved denne frekvensen, og derfor observeres det bare spredning fra rørveggen for 5 MHz. Siden 5 MHz mest sannsynlig ligger innenfor frekvensbåndet til HF-proben, vil det mottatte signalet ved 5 MHz være sterkere enn for 1 MHz og 3.5 MHz. En LF på 3.5 MHz vil være en mellomting av tilfellet for 1 MHz og 5 MHz. Utsendt frekvens vil da ligge litt over resonansfrekvens, men nær nok til at boblene avgir ulineær spredning og gir gjennomslaget i lyttemodus det prikkete utseendet. Siden HF-proben i tillegg plukker opp lineær spredning fra røret (striper i bildet) antas det at båndbredden til HF-proben er bred nok til å dekke denne frekvensen. For 3.5 MHz får en altså en blanding av den ulineære spredningen fra boblene og den lineære spredningen fra røret.

Med tanke på SURF Imaging som kontrastdeteksjonsmetode vil det altså ikke være tilfeldig hvilken LF som blir brukt. Det at rørsignalet blir sterkere enn boblesignalet ved 5 MHz tyder på at LF-frekvenser i dette frekvensområdet er ugunstig å bruke til SURF Imaging. En LF på 1 MHz funket nokså godt, selv om gjennomslaget av LF-pulsen ble tydeligere for de høye trykkene. I en prosesseringssituasjon er det mulig å fjerne gjennomslaget ved en type lavpassfiltrering, men under bildeopptak i M-mode vil gjennomslaget fremdeles være synlig. Siden dette er verst for de høye trykkene, er en mulighet å senke trykket under avbildning. Dette vil nødvendigvis ikke være en ulempe, siden trykket uansett må senkes for å unngå bobledestruksjon. Siden LF på 3.5 MHz inneholdt både ulineær spredning fra boblene og den lineære spredningen fra røret, vil bruk av denne LF-frekvensen ligge på grensen til hva som er akseptabelt å bruke.



Figur 5.2: Skisse av båndbredden til en HF-probe med senterfrekvens 25 MHz.

Dette er da basert på avbildning med HF på 20 MHz.

Grunnen til at gjennomslaget generelt blir sterkere for høyere LF-frekvenser kan på samme måte som ovenfor forklares ut i fra båndbredden til HF-proben. Jo høyere LF-frekvens som blir brukt, desto mer dekkes av båndbredden til HF-proben, og desto mer plukkes opp av HF-proben og det mottatte signalet blir sterkere. Se Figur 5.2. Grunnen til at gjennomslaget generelt blir sterkere for høyere LF-trykk er at bobleoscillasjonen blir sterkere, og dermed blir detektert kontrastsignal sterkere også.

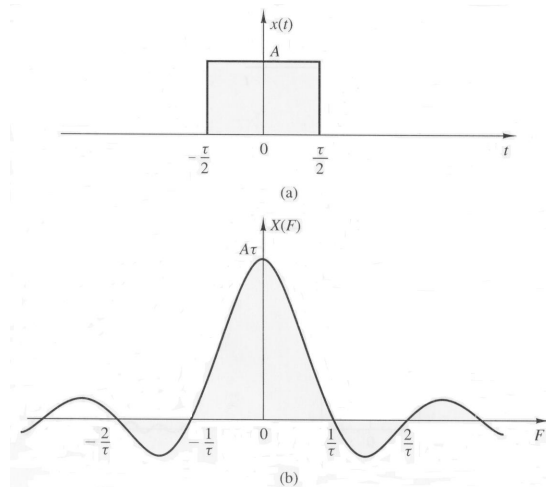
Opptaket i PW Doppler mode viste ingen effekt av LF-pulsen i lyttemodus på samme måte som i M-mode. På grunn av den ulineære spredningen fra boblene skulle det i utgangspunktet blitt detektert et dopplerskift ved halve PRF som følge av LF-manipulasjonen. Grunnen til at det ikke detekteres noe dopplerskift kan være fordi det genererte dopplerskiftet er for lite til å bli plukket opp av HF-proben. Selv om den ulineære spredningen skaper en variasjon i boblesignalene vil altså forskjellen i spredning være for liten til at vi kan observere det. En annen grunn kan være plasseringen av samplevolumet. Det ble brukt et lite samplevolum som ble plassert midt i røret for å unngå signaler fra rørveggen. Dersom samplevolumet ikke dekket området der den spekulære refleksjonen fra røret befant seg, fikk dette heller ingen innvirkning på opptaket.

5.4 Opptak og prosessering på RF-data

Når LF-pulsen blir tidsforsinket blir det altså observert at det lavfrekvente signalet forflytter seg som vist i Figur 4.18b. Dette beviser at det lavfrekvente signalet som plukkes opp har noe med LF-pulsen å gjøre. Som en ekstra forsikring på dette kan frekvensen til det lavfrekvente signalet beregnes ved å avlese perioden ut i fra Figur 4.18a. For mer nøyaktig avlesning er dette gjort i Matlab, der starten på en pulsperiode ble avlest ved $19.18\mu\text{s}$, og slutten på den samme pulsperioden ble avlest ved $19.45\mu\text{s}$. Frekvensen på signalet som plukkes opp blir dermed

$$f = \frac{1}{T} = \frac{1}{(19.45 - 19.18)\mu\text{s}} = \frac{1}{0.27\mu\text{s}} \approx 3.7\text{MHz} . \quad (5.3)$$

Siden dette er avlest omtrentlig, er dette tilnærmet det samme som frekvensen til LF-pulsen på 3.5 MHz, noe som igjen beviser at gjennomslaget skyldes LF-pulsen. På Figur 4.18b kommer det til syne flere gjennomslag med ulik amplitude, der de to første gjennomslagene er større enn de to siste. Som nevnt i avsnitt 5.3 kan dette være et resultat av spekulær refleksjon fra rørveggen. De to mindre refleksjonene kan også være reverberasjoner, det vil si sekundære



Figur 5.3: Fouriertransformpar. En firkantpuls i tidsplanet transformeres til en sinc-puls i frekvensplanet. Figuren er hentet fra [28].

refleksjoner. Refleksjonene varierer i amplitude fordi rørveggene ligger i ulike dybder, samt at det er en del absorpsjon i rørveggene. Refleksjonene må forøvrig ligge i den posisjonen som vist i Figur 4.18a, hvis ikke får en ikke ønsket overlapp mellom LF- og HF-pulsen. Selv om refleksjonene ligger oppå boblesignalet i røret vil dette ikke være et stort problem, da disse som sagt kan fjernes med for eksempel en type lavpassfiltrering før selve SURF-prosesseringsen.

Noe som derimot vil være et problem er klippingen av RF-signalene, både på rørveggen og selve kontrastsignalet. Figur 5.3 viser hvordan en firkantpuls i tidsdomenet ser ut i frekvensdomenet. En sinuspuls i tidsdomenet har én frekvenskomponent symmetrisk om null i frekvensdomenet, mens en firkantpuls transformeres til en sinc-puls som inneholder mange frekvenskomponenter. Ved å klippe de sinusformede signalene i RF-dataene vil disse ligne firkantpulser i bølgetoppene og bølgebunnene. Siden en firkantpuls i tidsdomenet transformeres til en sinc-puls i frekvensdomenet, vil klippingen derfor innføre flere frekvenskomponenter i signalet. Klippingen vil med andre ord introdusere ulineariteter som i utgangspunktet ikke er til stede i signalet. Dette vil gjøre det vanskelig å skille ulineær spredning fra boblene fra de innførte ulineære komponentene i prosesseringsen. Dersom rørveggsignalet hadde vært konstant likt fra skudd til skudd, og det i tillegg ikke hadde vært klipping i kontrastsignalet, kunne det ha vært mulig å prosessere til en viss grad. Siden klippingen også er tilstede i kontrastsignalet blir dette derimot vrient. Grunnen til at signalet er preget av mye klipping har med oscilloskopet å gjøre. Oscilloskopet tok bare opptak av det som ble vist direkte på skjermen, altså det som vises i Figur 4.18c. Signalamplitudene som ikke kom med innenfor skjermbildet ble altså klippet bort. Dette ble ikke oppdaget før etter at alle opptakene var gjort, og av mangel på tid ble det heller ikke foretatt nye RF-opptak.

I tillegg til klippingen ble det oppdaget i ettertid at samplingen i oscilloskopet var ujevn. Antagelig har oscilloskopet bare tatt hensyn til det første triggesignalet den mottok fra Vevo 770, og videre har den samlet uavhengig av når den fikk det neste triggesignalet. Dette gjør at skuddene kommer på ujevne samples i forhold til det gjeldende triggesignalet slik at de ikke havner perfekt oppå hverandre når de skal subtraheres i SURF-prosesseringsen. Et halvt sample kan være nok til å ødelegge subtraksjonen. Dette kan mest sannsynlig justeres ved å utføre en type delaykorreksjon i prosesseringsen der en korrigerer for denne ujevnheten.

Som nevnt i avsnitt 3.2.8 var det nødvendig å trykke *Stop* på oscilloskopet rett etter at RF-dataene ble synlige på skjermen i begynnelsen av skanningen for bobledestruksjonsmålingene. Siden denne timingen måtte gjøres manuelt vil dette være en feilkilde i RF-opptakene av bobledestruksjon, da det var en mulighet for å gå glipp av de første skuddene i opptakene. Dersom dette skulle vært unngått måtte oppsettet vært planlagt på en annen måte. En mulighet kunne vært å ha et måleoppsett som gjorde at LF-pulsingen startet en viss tid etter første triggesignal. På den måten hadde oscilloskopet fått med seg begynnelsen av LF-manipulasjonen i RF-opptakene uten å miste informasjonen i de første SURF-skuddene.

Det var ønskelig å ha et rør i fantomet som hadde lite absorpsjon og som reflekterte minimalt. På ultralydbilder i B-mode så det ut som om refleksjonen fra rørveggen var akseptabel, men RF-dataene i Figur 4.18b viser at øvre indre rørvegg (ved ca. $18\mu\text{s}$) og nedre ytre rørvegg (ved ca. $22.5\mu\text{s}$) er endel dempet i forhold til øvre ytre rørvegg og nedre indre rørvegg. Dette betyr at det antageligvis var endel absorpsjon i silikonrøret, uten at det ble større problemer på grunn av dette. Ulempen med å ha absorpsjon er at kontrastsignalet kan blandes med rørveggsignalet i RF-dataene dersom de befinner seg på samme amplitudenivå. Den forholdsvis tykke rørveggen så ikke ut til å ha hatt særlig negativ innvirkning på RF-dataene.

Kapittel 6

Konklusjon og videre arbeid

Denne oppgaven har bestått i en teoretisk del og en praktisk del. I den teoretiske delen har det blitt presentert nødvendig bakgrunnstoff for å kunne forstå prinsippene rundt bruken av kontrastbobler i ultralyd. Den praktiske delen har i hovedsak bestått i å detektere kontrastbobler ved høye frekvenser, både ut i fra ultralydbilder og opptak av RF-data. Til dette har det blitt brukt et laboratorieoppsett som ble etablert i et prosjektarbeid høsten 2006, samt en ny kontrastdeteksjonsmetode kalt SURF Imaging som utnytter kontrastboblens akustiske egenskaper. Metoden fungerer ved å først sende en lavfrekvent manipulasjonspuls som manipulerer på boblene, for deretter å sende en høyfrekvent avbildningspuls som avbilder boblene. To slike pulskomplekser trekkes så fra hverandre, slik at vevet blir eliminert og boblesignalet bevart. Teorien tilsier at metoden egner seg til avbildning ved høye frekvenser, og det har derfor vært aktuelt å teste ut metoden til dette formålet. Målingene har blitt gjort i et spesialdesignet fantom der kontrastboblene strømmet gjennom et silikonerør med indre diameter på 2 mm. Eksterne prober har blitt brukt for å sende manipulasjonspulsene, mens en høyfrekvent ultralydskanner har blitt brukt til å sende de høyfrekvente avbildningspulsene. Bildeopptak viste at SURF Imaging fungerte for kontrastdeteksjon med manipulasjonspulser på 1 MHz og 3.5 MHz, begge i kombinasjon med avbildningspuls på 20 MHz, og for en manipulasjonspuls på 5 MHz med avbildningspuls på 25 MHz. Bildeopptak av bobledestruksjon viste at SURF Imaging destruerte bobler ved de høyere trykkene i likhet med andre kontrastdeteksjonsmetoder. Bobledestruksjonsmålingene ga dessuten bedre oversikt og kontroll over SURF Imaging som kontrastdeteksjonsmetode. I kontrastmålingene ble det observert et gjennomslag av den lavfrekvente pulsen som ble liggende oppå kontrastsignalet i alle målingene, både i vanlig modus og i lyttemodus på skanneren, samt i RF-dataene. Gjennomslaget skyldtes mest sannsynlig spekulær refleksjon fra alle reflektorer, det vil si både fra rørveggen og fra kontrastboblene. For 1 MHz var gjennomslaget et resultat av ulineær spredning fra boblene, for 3.5 MHz var gjennomslaget en blanding av ulineær spredning fra boblene og lineær spredning fra røret, og for 5 MHz bestod gjennomslaget hovedsakelig av lineær spredning fra røret. Dette indikerte at SURF Imaging ikke kunne brukes til høyfrekvent kontrastdeteksjon uavhengig av hvilken manipulasjonspuls som ble brukt. Konklusjonen på dette var at 5 MHz var en ugunstig manipulasjonsfrekvens, 3.5 MHz var på grensen til det akseptable, mens 1 MHz fungerte bra dersom trykket fra de lavfrekvente probene ble senket. Resultatene viste også at gjennomslaget ble sterkere før høyere manipulasjonstrykk og for høyere manipulasjonsfrekvenser. Det sistnevnte skyldtes sensitiviteten til den høyfrekvente proben, altså at manipulasjonsfrekvensene som lå innenfor båndbredden til den høyfrekvente proben ble plukket opp i større grad enn de som lå utenfor. Gjennomslaget av den lavfrekvente pulsen ble ikke observert i PW Doppler mode i

lyttemodus på samme måte som i M-mode. Dette var antageligvis fordi det genererte dopplerskiftet fra boblene var for lite til å observeres, eller fordi samplevolumet var for lite. I ettertid ble det oppdaget at signalamplitudene i RF-dataene bar preg av mye klipping, noe som introduserte ekstra ulineariteter i det detekterte signalet. I tillegg viste det seg å være en ekstra utfordring med samplingen i oscilloskopet, og til sammen gjorde dette prosessering vanskelig. Bruken av silikonerør i fantomet ga en del absorpsjon i RF-dataene, men den tykke rørveggen hadde tilsynelatende liten negativ virkning på RF-dataene.

6.1 Videre arbeid

Et av målene for denne oppgaven var å ta opptak av RF-data og analysere disse. Opptakene ble tatt, men på grunn av uforutsette hindringer har det altså vært vanskelig å utføre SURF-prosesseringen. Det første steget vil derfor være å ta nye RF-opptak med de samme innstillingene som ble brukt i denne oppgaven, og på en slik måte at klipping av signalene på oscilloskopet unngås. Videre er det nødvendig å prosessere på RF-dataene. Som en mer nøyaktig sjekk av bobledestruksjon for de ulike manipulasjonstrykkene kan det være interessant å se på signalintensiteten fra boblene i røret som funksjon av tid. Dersom intensiteten avtar fra det øyeblikket manipulasjonspulsen blir slått på kan dette tyde på bobledestruksjon. For de vanlige kontrastmålingene gjenstår det å filtrere bort det lavfrekvente gjennomslaget i RF-opptakene før en eventuelt kan foreta en SURF-prosessering. Som nevnt tidligere kan dette for eksempel gjøres ved hjelp av et passende lavpassfilter. For å eliminere effekten av ulineær bølgeforplantning er det også nødvendig å foreta en delaykorleksjon som korrigerer for at de ulike pulsene har ulik propagasjonshastighet, og som da gjør det mulig å trekke to SURF-pulser fra hverandre.

Selv om det nå har blitt tatt målinger med ulike manipulasjonsfrekvenser, kan det være aktuelt å teste ut SURF Imaging med flere frekvenskombinasjoner, kanskje spesielt med avbildningsfrekvenser høyere enn 25 MHz, men også med andre manipulasjonsfrekvenser. Fantomet som ble brukt i denne oppgaven har mulighet for tilkobling av en ekstern probe på 0.5 MHz, slik at dette kan være aktuelt å teste ut. Det kan også være interessant å ta flere opptak i lyttemodus med PW Doppler mode for å se om effekten av manipulasjonspulsen dukker opp også der, men da vil det være nødvendig å ha et samplevolum som dekker hele røret. I tillegg kan det være interessant å teste ut flere typer rør av ulikt materiale i fantomet for å se om det lavfrekvente gjennomslaget blir sterkere eller svakere. På den måten kan en sjekke om gjennomslaget har sammenheng med graden av refleksjon fra røret, eller om det rett og slett skyldes frekvenskombinasjonene i SURF-pulsene.

Bibliografi

- [1] *Radial Modulation Imaging*, Januar 2005. Vitenskapelig foredrag.
- [2] B. A. J. Angelsen. *Ultrasound Imaging. Waves, Signals and Signal Processing*, volume I. Emantec, Trondheim, 2000. <http://www.ultrasoundbook.com>.
- [3] B. A. J. Angelsen. *Ultrasound Imaging. Waves, Signals and Signal Processing*, volume II. Emantec, Trondheim, 2000. <http://www.ultrasoundbook.com>.
- [4] AstraZeneca. *Prostatakraft*. <http://www.astrazeneca.no/sykdommer/prostatakraft>, 27.mai 2007.
- [5] H. Becher and P. N. Burns. *Handbook of Contrast Echocardiography*, chapter 1. Springer, 2000.
- [6] Bracco. *SonoVue*, September 2004. Bruksanvisning.
- [7] Bracco International B.V. *SonoVue "Bracco Spa"*, Mars 2001. <http://www.legemiddelsiden.no>.
- [8] F. Bray, editor. *Cancer in Norway 2005*. Kreftregisteret, 2006. <http://www.kreftregisteret.no>.
- [9] P. N. Burns and S. R. Wilson. Focal liver masses: Enhancement patterns on contrast-enhanced images - concordance of us scans with ct scans and mr images. *Radiology*, 242(1):162–174, Januar 2007.
- [10] Health Canada. *Guidelines for the Safe Use of Diagnostic Ultrasound*. Minister of Public Works and Government Services Canada, 2001.
- [11] E. Cherin and J. Tavakkoli. *RMV 710 Acoustic Output Measurement Results*. VisualSonics Inc., Toronto, Januar 2005. Operator Manual.
- [12] E. Cassano et al. Contrast enhanced ultrasound of breast cancer. *Cancer Imaging*, 6(1):4–6, 2006.
- [13] E. J. Halpern et al. Prostate cancer: Contrast-enhanced us for detection. *Radiology*, 219(1):219–225, April 2001.
- [14] J. G. Bjälle et al. *Menneskekroppen : Fysiologi og anatomi*. Universitetsforlaget, 1998.
- [15] J. W. Winkelmann et al. Contrast echocardiography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 20(6):507–515, 1994.
- [16] P. J. A. Frinking et al. Ultrasound contrast imaging: Current and new potential methods. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 26(6):965–975, 2000.

- [17] S. B. Feinstein. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 287:450–457, 2004.
- [18] E. Fosse. Leverkreft. <http://www.helsenytt.no/artikler/leverkreft.htm>, 28.mai 2007. Intervju.
- [19] S. Frigstad. Contrast imaging & non-linear propagation and scattering. Forelesningsnotater, April 2004.
- [20] L. Hoff. Spredning av lyd på luftbobler. Notat, August 1998.
- [21] J. Kirkhorn and H. Torp. Ultrasound contrast imaging. Forelesningsnotater.
- [22] Kreftforeningen. <http://www.kreftforeningen.no>, 26.mai 2007.
- [23] T. G. Leighton. *The Acoustic Bubble*. Academic Press, 1994.
- [24] H.-D. Liang and M. J. K. Blomley. The role of ultrasound in molecular imaging. *The British Journal of Radiology*, 76:140–150, 2003.
- [25] J. R. Lindner. Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, Juni 2004. <http://www.nature.com/drugdisc>.
- [26] A. P. Miller and N. C. Nanda. Contrast echocardiography: New agents. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 30(4):425–434, 2004.
- [27] S.-E. Måsøy. Ultrasound contrast agents: Basic concepts and clinical use. Forelesningsnotater, 2006.
- [28] J. G. Proakis and D. G. Manolakis. *Digital Signal Processing - Principles, Algorithms and Applications*. Prentice-Hall, Inc., third edition edition, 1996.
- [29] E. Schlichting og E. Wist R. Kåresen. Brystkreft. En informasjonsbok for pasienter og pårørende.
- [30] K. Rottmann. *Matematisk Formelsamling*. Spektrum forlag, 2001.
- [31] H.-J. Smith. *Ultrasound contrast medium*. <http://www.medcyclopaedia.com>, 25.mai 2007.
- [32] S. M. van der Meer et al. The resonance frequency of sonovue. In *IEEE Ultrasonics Symposium*, 2004.
- [33] VisualSonics Inc., Toronto. *VisualSonics Vevo 770 High-Resolution Imaging System*, Januar 2006. Operator Manual.
- [34] VisualSonics Inc., Toronto. *VisualSonics Vevo 770 High-Resolution Imaging System*, September 2006. RF Re-Connect Instructions.
- [35] Wikipedia. *Contrast enhanced ultrasound*. <http://en.wikipedia.org>, 26.mai 2007.

Tillegg A

Utledning av ligning (2.11)

Teorien i dette vedlegget er hentet fra kapittel 2.2 i [2].

Fra Figur 2.8 ser vi at netto kraft mellom plan I_1 og I_2 blir

$$\Delta F = \left\{ p(z, t) - \left[p(z, t) + \Delta z \frac{\partial p(z, t)}{\partial z} \right] \right\} A \quad (\text{A.1})$$

$$\Delta F = -\Delta z \cdot A \frac{\partial p(z, t)}{\partial z} = -\Delta V \frac{\partial p(z, t)}{\partial z} , \quad (\text{A.2})$$

der $\Delta V = \Delta z \cdot A$ er volumet av volumelementet uten deformasjon. Det negative fortegnet forteller at kraften virker i retning av avtagende trykk. Ved bruk av Newtons 2. lov og at aksellerasjonen er $a = \frac{\partial u(z, t)}{\partial t}$, får vi dermed

$$\Delta m a = \Delta F \quad (\text{A.3})$$

$$\frac{\partial}{\partial t} [\Delta m \cdot u(z, t)] = -\Delta V \frac{\partial p(z, t)}{\partial z} . \quad (\text{A.4})$$

Bevaring av masse gjør at $\Delta m = \rho \Delta V$ er konstant og uavhengig av kompresjonen og ekspansjonen i materialet. Ligning (A.4) kan derfor skrives som

$$\frac{\Delta m}{\Delta V} \left(\frac{\partial u(z, t)}{\partial t} \right) = -\frac{\partial p(z, t)}{\partial z} \quad (\text{A.5})$$

$$\rho \frac{\partial u(z, t)}{\partial t} = -\frac{\partial p(z, t)}{\partial z} , \quad (\text{A.6})$$

og det var dette som skulle vises.

Tillegg B

Innstillinger for bobledestruksjonsmålinger og kontrastmålinger

Supermat

Manipulation Pulse Control:

- USB Adress: *4*
- Use 50dB Amplifier: *Yes*
- Max Voltage [V_{pp}]: *0.65*
- Amplification [dB]: *50*
- XD input impedance: *50*
- Number of Periodes: *3*
- Phase [rad/pi]: *0*
- Number of Pulses: *2*

Øvrige kommentarer:

Delay [μs] settes ulikt for hver probe ut i fra metoden i avsnitt 3.2.5.

Amplitude [kPa] endres for hver enkelt måling til ønsket LF-trykk.

Frequency [kHz] settes til LF-probens senterfrekvens.

Number of Pulses settes til 2 for å få en puls med alternerende fortegn slik SURF-metoden avhenger av.

Hydrophone sens settes automatisk ut i fra hvilken LF-probe som er valgt.

Vevo 770

RMV-probe 710B med senterfrekvens 25 MHz. Engineering mode aktiveres før alle målinger.

M-MODE

Transmit:

- Frequency: *20 MHz* (*25 MHz* for LF 5MHz)
- Power: *100 %*
- RF Cycles: *2*
- PRF: *4 kHz*

Receive:

- Length: *6.91 mm* for LF 1 MHz, *6.50 mm* for LF 3.5 MHz, *5.56 mm* for LF 5 MHz

Aquisition:

- Depth: *15.00 mm* for LF 1 MHz og LF 5 MHz, *14.61 mm* for LF 3.5 MHz

PW DOPPLER MODE

Transmit:

- Frequency: *20 MHz*
- Power: *100 %*
- PRF: *2 kHz*

Sample Volume:

- Depth: *14.96 mm* for LF 1 MHz, *15.02 mm* for LF 3.5 MHz og LF 5 MHz
- Length: *0.31 mm*
- Angle: *45 deg*
- Cycles: *4*

Receive:

- Wallfilter: *0*

Oscilloskop

C1: RF data
C2: Hydrofon
C3: Triggesignal

Trigger:

- Type: *Edge*
- Setup: *Source C3, Level 1.90 V*
- Slope: *Positive*
- Coupling: *DC*

Timebase:

- Sampling Mode: *Realtime*
- Timebase Mode: *Time/Division 5.00 ms, 10 MS at 200 MS/s, 5 ns/pt for 50 ms, Delay 0.0 ms*
- RealTime Memory: *Max Sample Points 10 MS*

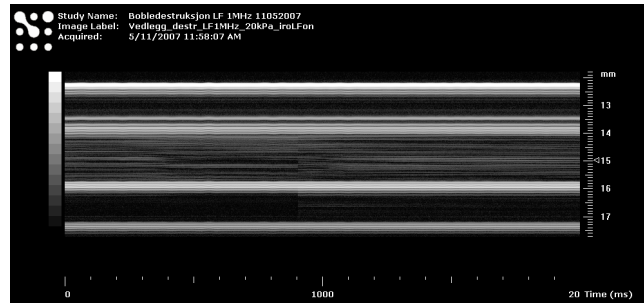
Vertical Adjust (generelt for både C1, C2 og C3):

- Trace: *on*
- Variable gain: *none*
- Offset: *0*
- Bandwidth: *Full*
- Invert: *none*
- Coupling: *DC1M Ω* for C1 og C3, *DC50 Ω* for C2
- Deskew: *0.00 ns*
- Probe Atten: *-1*
- Preprocessing: *Averaging 1 sweep, Interpolation Linear, Noise filter none*

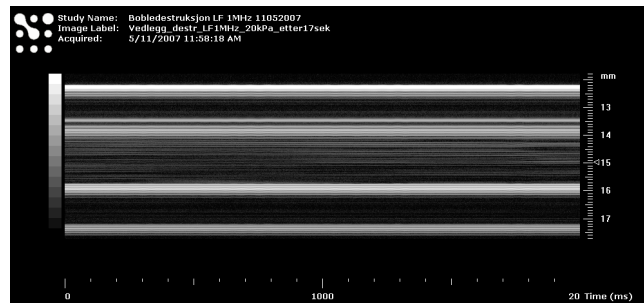
Tillegg C

Øvrige resultater fra bobledestruksjonsmålinger

For 3.5 MHz og 5 MHz er det her ikke tatt med bilder som viser forløpet en tid etter påtrykk av LF slik som i Figur 4.6 og 4.7, da det allerede ble vist i disse figurene at LF-gjennomslaget lå over kontrastsignalet. Det vises derfor bare øyeblikket der LF blir slått på og starten av neste måling som forklart i avsnitt 4.2. Siden det ikke er tatt flere målinger etter LF-trykk på 140 kPa, er bildet som viser forløpet en tid etter LF-påtrykk tatt med for 3.5 MHz og 5 MHz for målingen ved 140 kPa, selv om gjennomslaget av LF er sterkere enn kontrastsignalet ved disse LF-frekvensene.

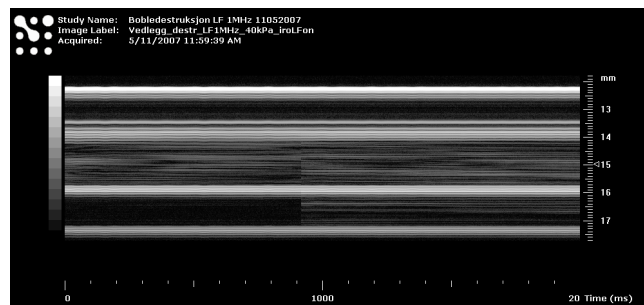


(a)

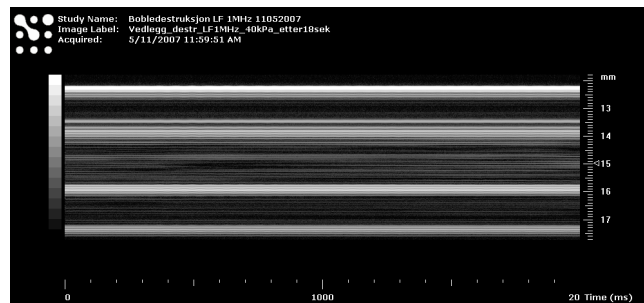


(b)

Figur C-1: Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa. (a) LF blir slått på midt i bildet. (b) Etter 17 sekunder.

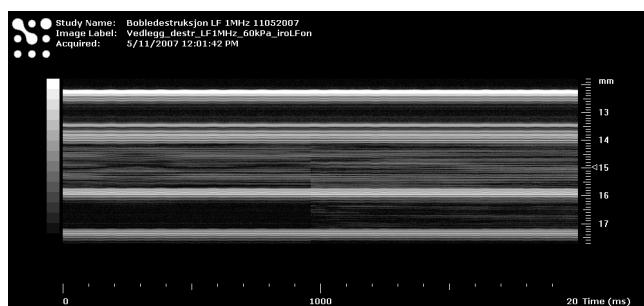


(a)

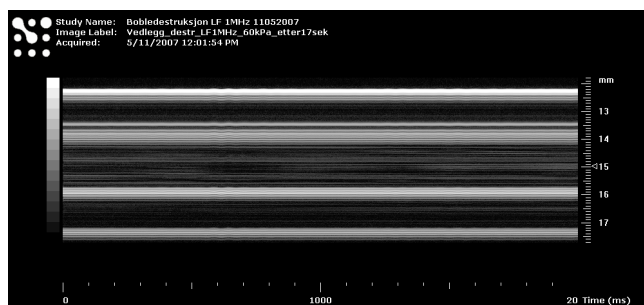


(b)

Figur C-2: Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa. (a) LF blir slått på midt i bildet. (b) Etter 18 sekunder.

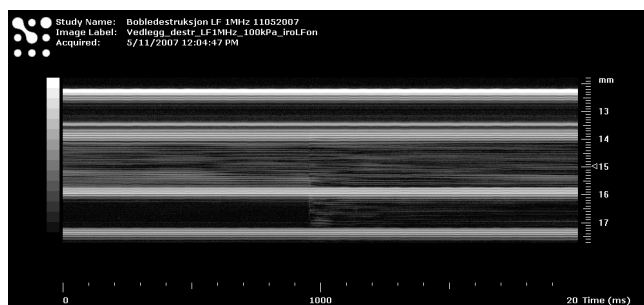


(a)

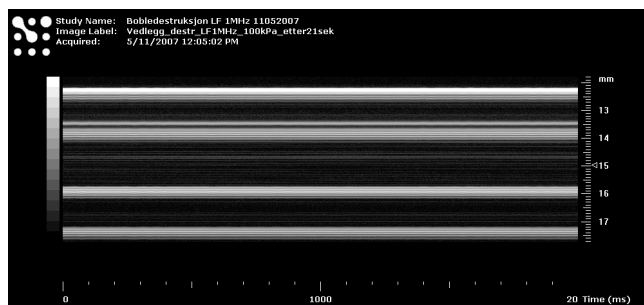


(b)

Figur C-3: Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa. (a) LF blir slått på midt i bildet. (b) Etter 17 sekunder.

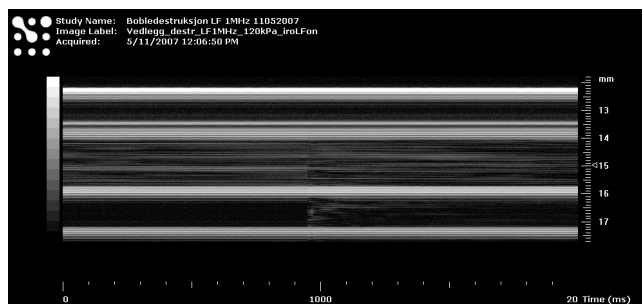


(a)

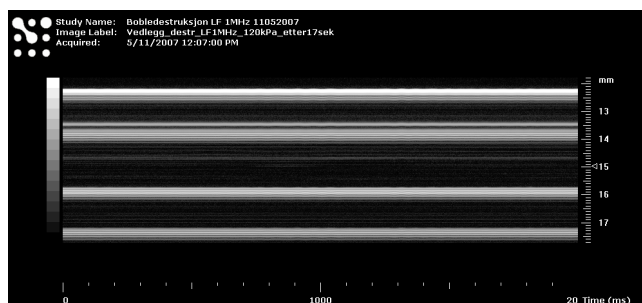


(b)

Figur C-4: Bobledestruksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa. (a) LF blir slått på midt i bildet. (b) Etter 21 sekunder.

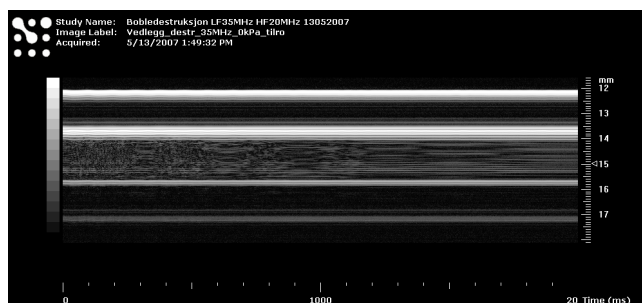


(a)

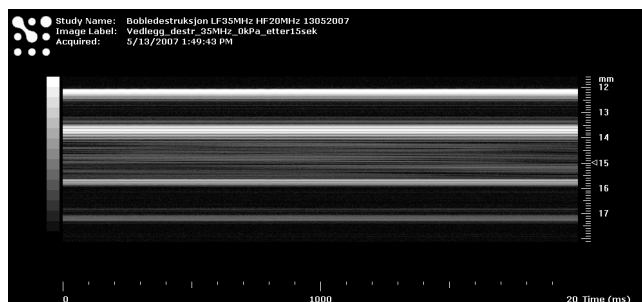


(b)

Figur C-5: Bobledestrøksjonsmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa. (a) LF blir slått på midt i bildet. (b) Etter 17 sekunder.

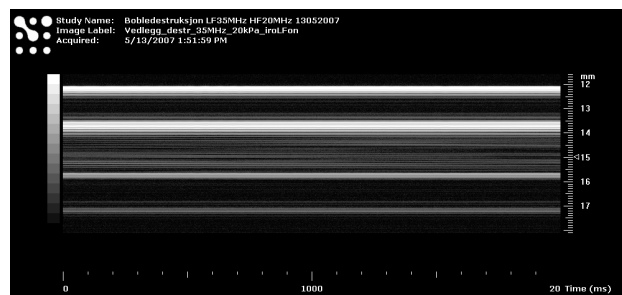


(a)

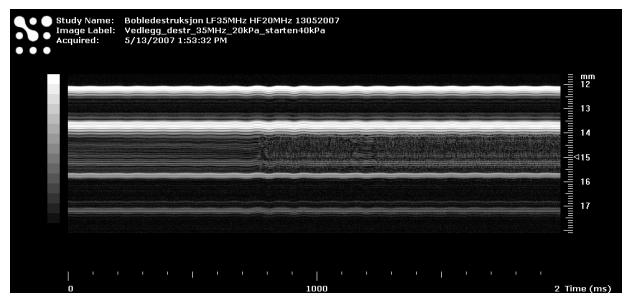


(b)

Figur C-6: Bobledestrøksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 0 kPa. (a) Boblene kommer til ro i røret. (b) Etter 15 sekunder.

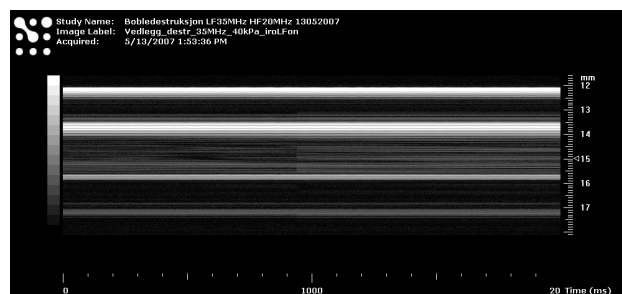


(a)

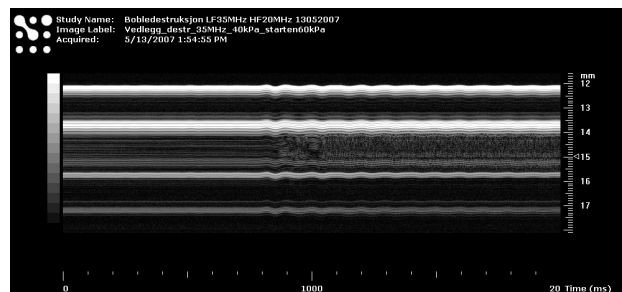


(b)

Figur C-7: Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa. (a) LF 20 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 20 kPa.

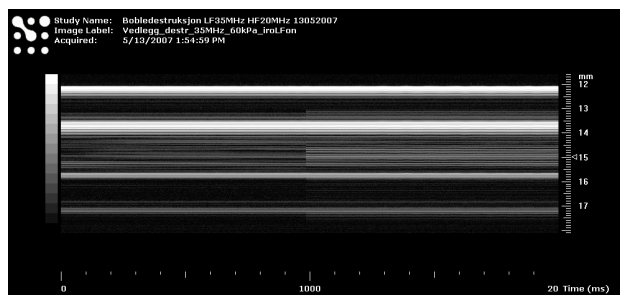


(a)

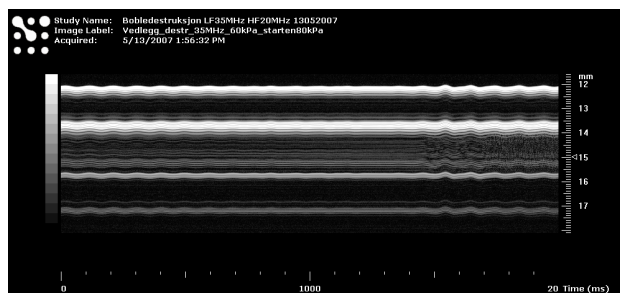


(b)

Figur C-8: Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 40 kPa. (a) LF 40 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 40 kPa.

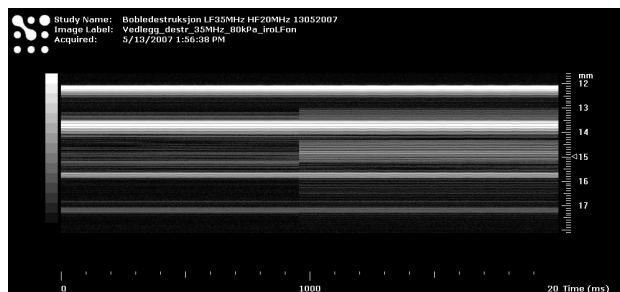


(a)

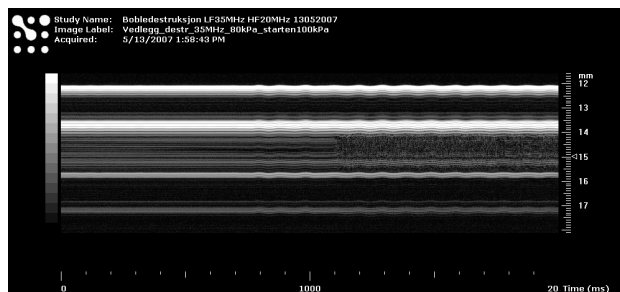


(b)

Figur C-9: Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa. (a) LF 60 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 60 kPa.

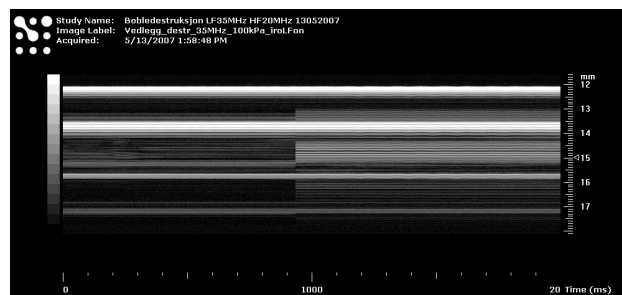


(a)

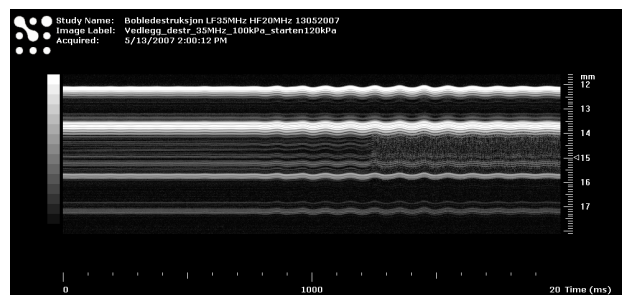


(b)

Figur C-10: Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 80 kPa. (a) LF 80 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 80 kPa.

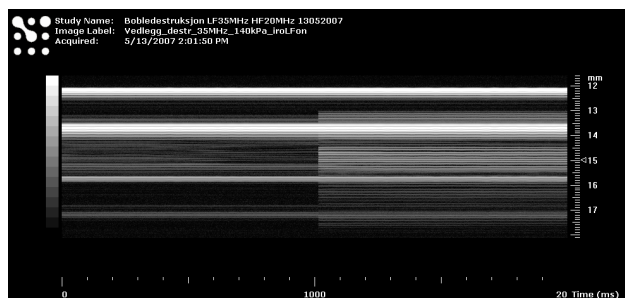


(a)

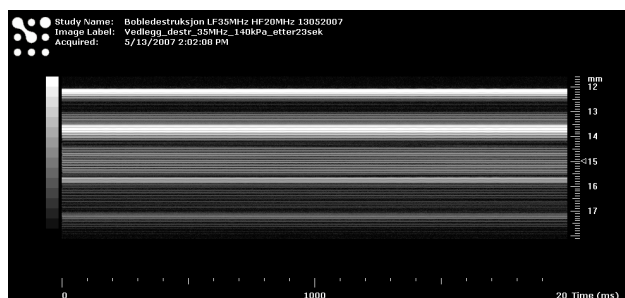


(b)

Figur C-11: Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa. (a) LF 100 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 100 kPa.

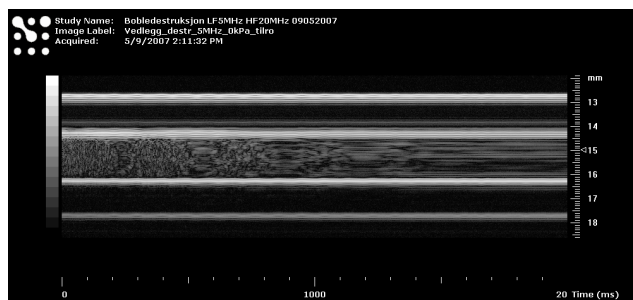


(a)

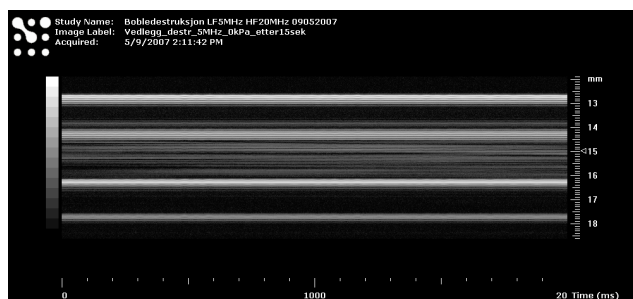


(b)

Figur C-12: Bobledestruksjonsmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 140 kPa. (a) LF 140 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Etter 23 sekunder.

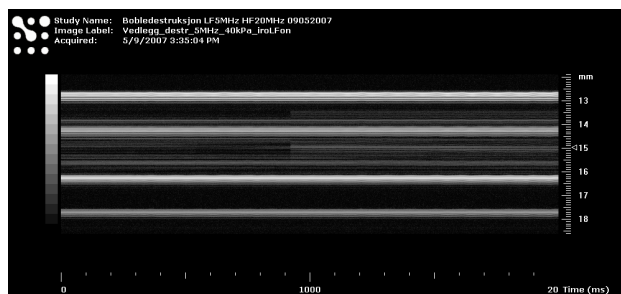


(a)

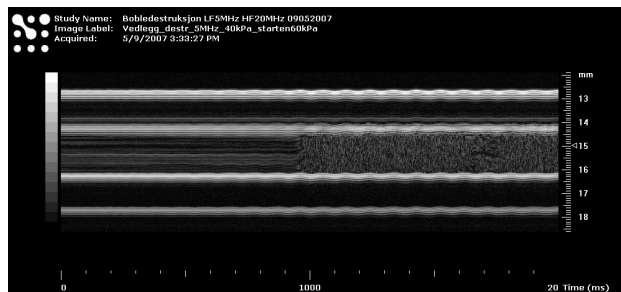


(b)

Figur C-13: Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 0 kPa. (a) Boblene kommer til ro i røret. (b) Etter 15 sekunder.

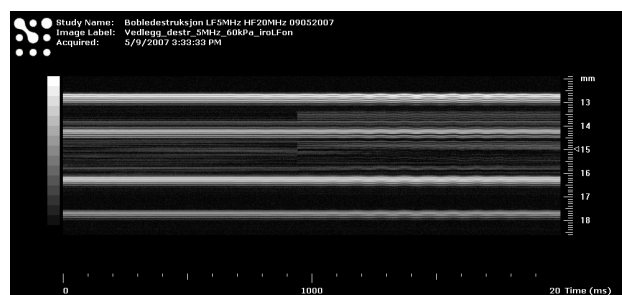


(a)

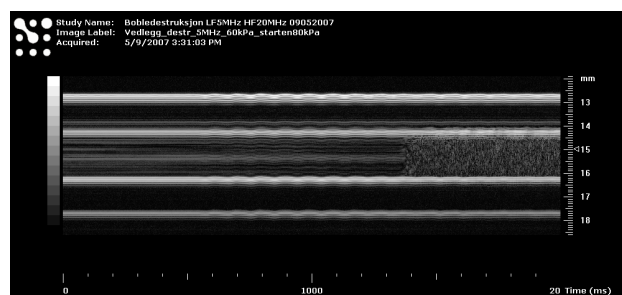


(b)

Figur C-14: Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 40 kPa. (a) LF 40 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 40 kPa.

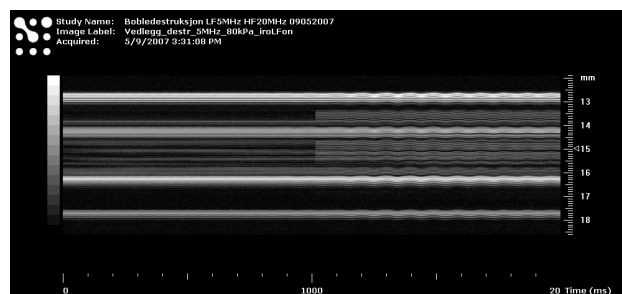


(a)

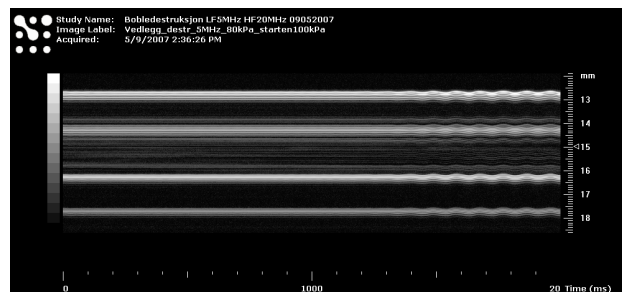


(b)

Figur C-15: Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 60 kPa. (a) LF 60 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 60 kPa.

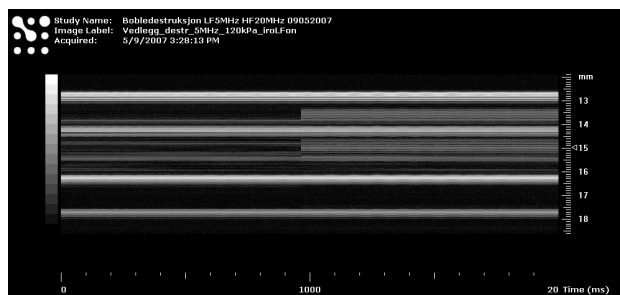


(a)

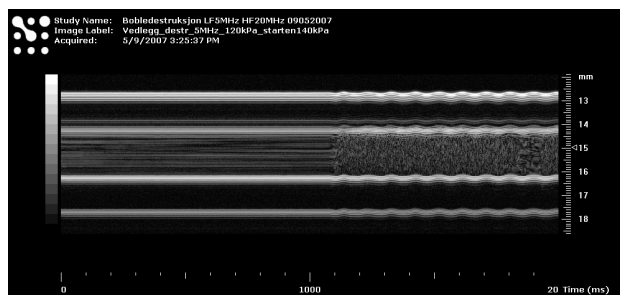


(b)

Figur C-16: Bobledestruksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 80 kPa. (a) LF 80 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 80 kPa.

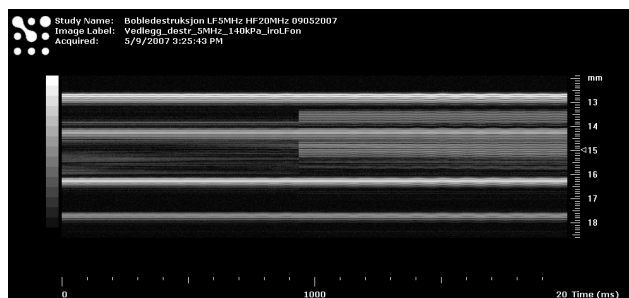


(a)

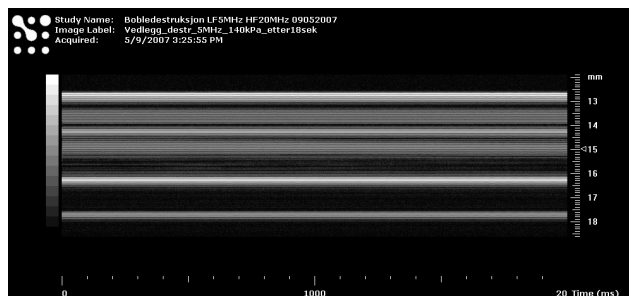


(b)

Figur C-17: Bobledestrøksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 120 kPa. (a) LF 120 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Starten av neste måling. Til venstre i bildet er LF slått av etter påtrykk med 120 kPa.



(a)

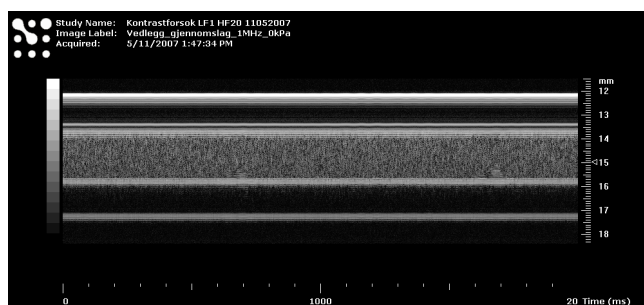


(b)

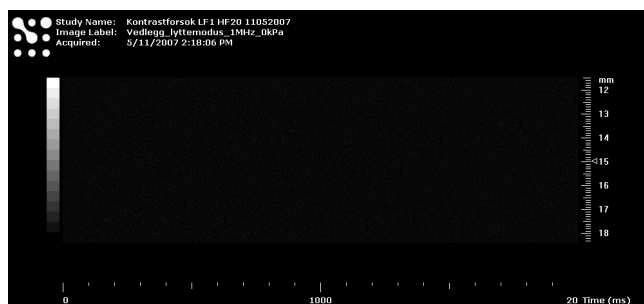
Figur C-18: Bobledestrøksjonsmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 140 kPa. (a) LF 140 kPa blir slått på midt i bildet. (b) Etter 18 sekunder.

Tillegg D

Øvrige resultater fra kontrastmålinger

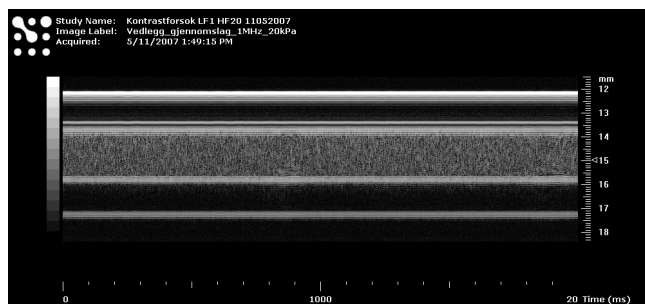


(a)

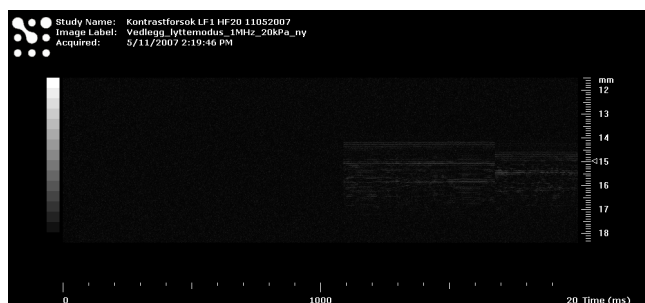


(b)

Figur D-1: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 0 kPa. (a) I vanlig modus. (b) Lyttmodus.

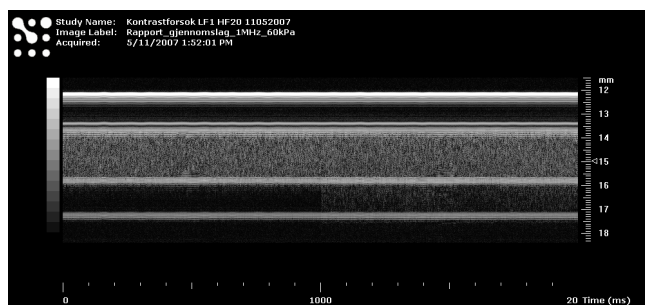


(a)

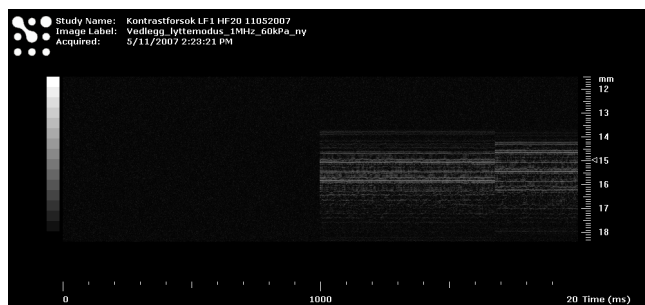


(b)

Figur D-2: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lytttemodus.

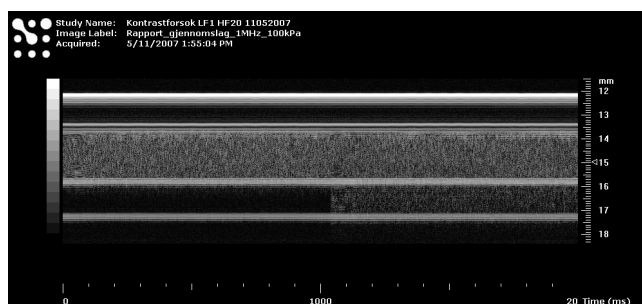


(a)

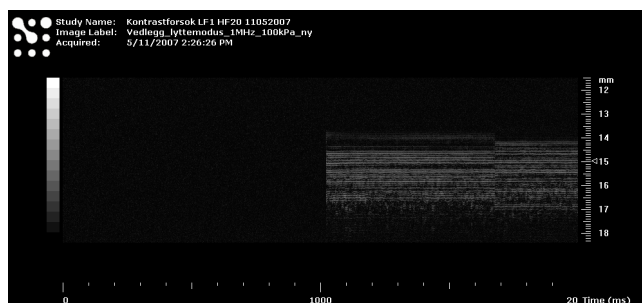


(b)

Figur D-3: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lytttemodus.

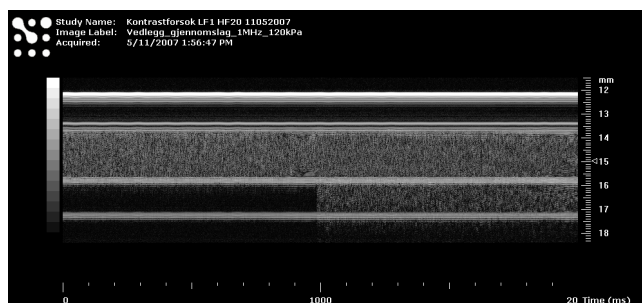


(a)

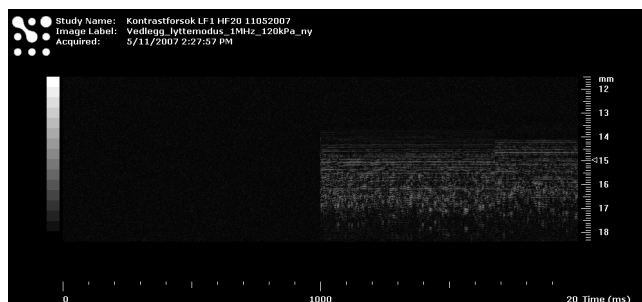


(b)

Figur D-4: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lytttemodus.

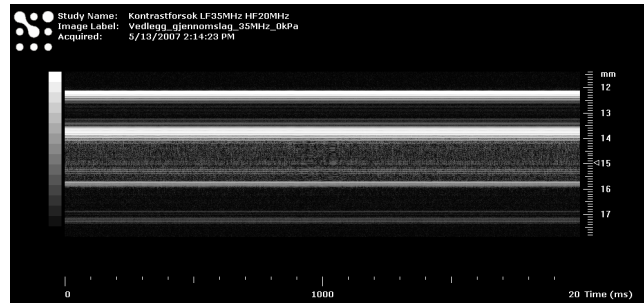


(a)

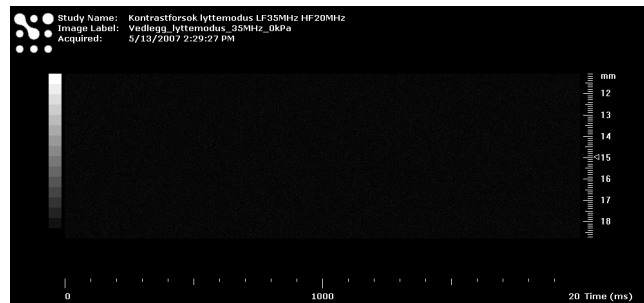


(b)

Figur D-5: Kontrastmåling for LF 1 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lytttemodus.

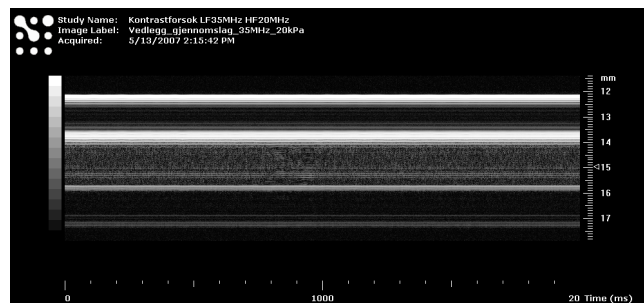


(a)

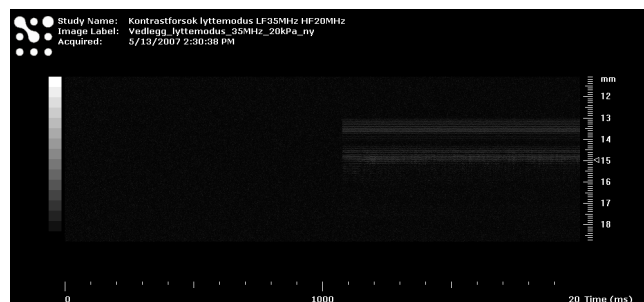


(b)

Figur D-6: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 0 kPa. (a) Vanlig modus. (b) Lyttmodus.

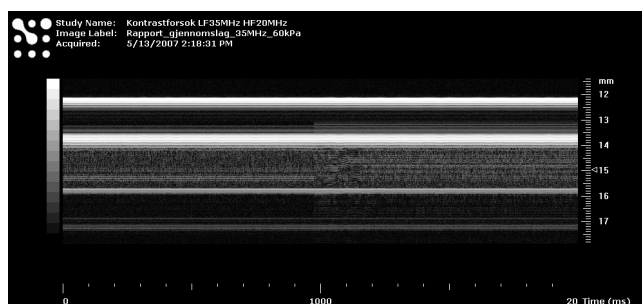


(a)

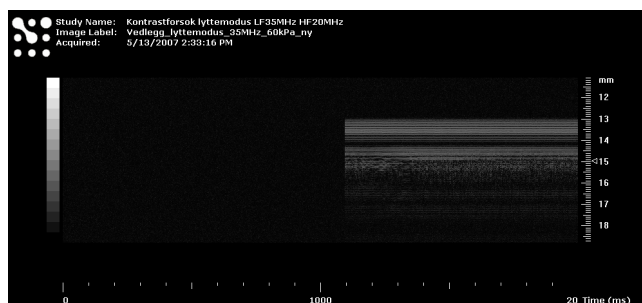


(b)

Figur D-7: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 20 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttmodus.

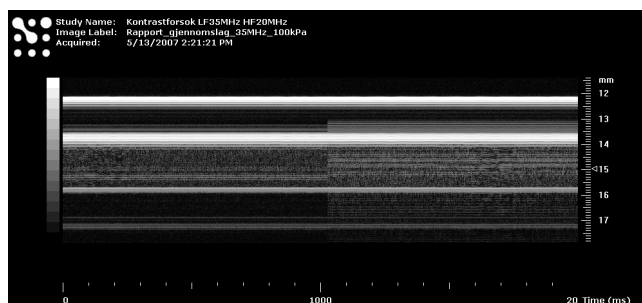


(a)

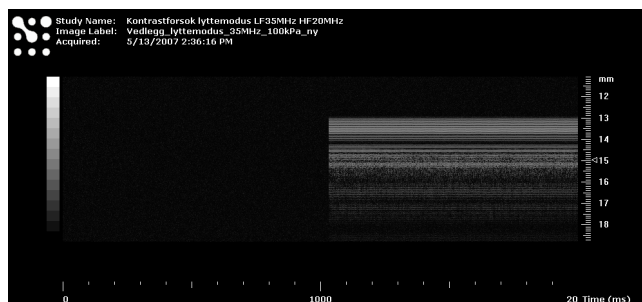


(b)

Figur D-8: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 60 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttemodus.

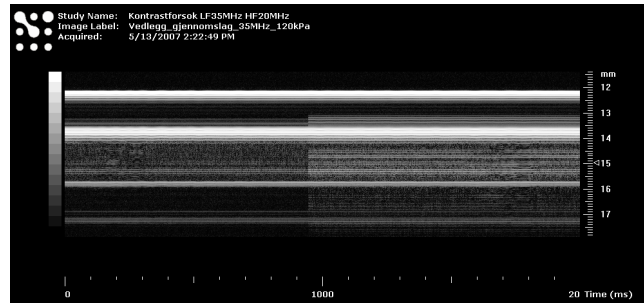


(a)

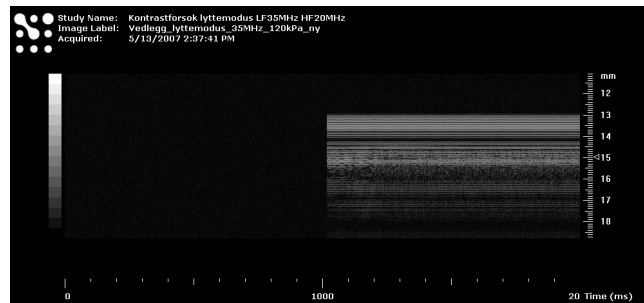


(b)

Figur D-9: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 100 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttemodus.

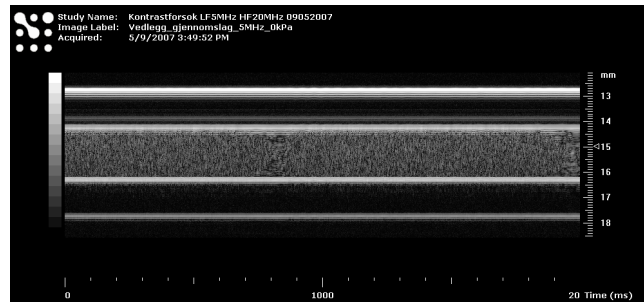


(a)

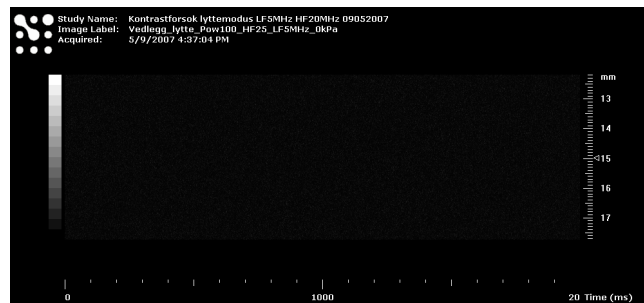


(b)

Figur D-10: Kontrastmåling for LF 3.5 MHz og HF 20 MHz ved 120 kPa. LF blir slått på midt i bildet. (a) Vanlig modus. (b) Lyttemodus.

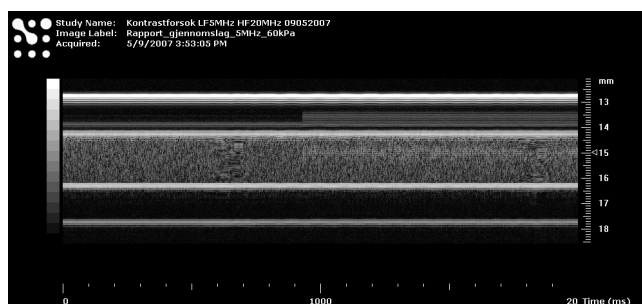


(a)

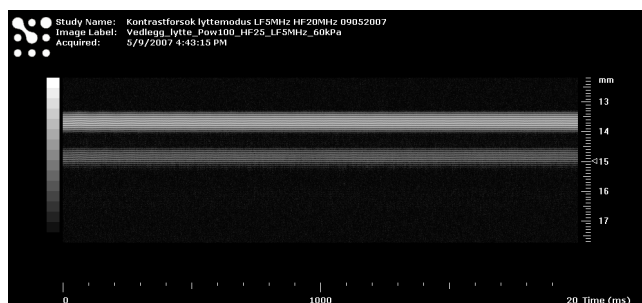


(b)

Figur D-11: Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 0 kPa. (a) Vanlig modus. (b) Lyttemodus.

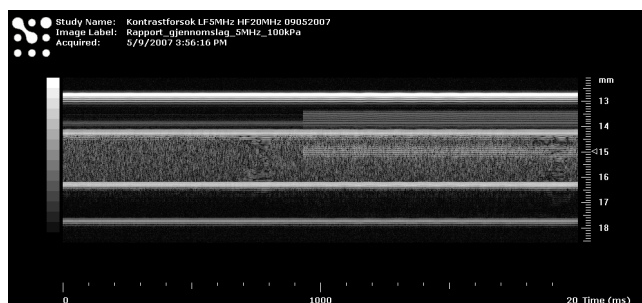


(a)

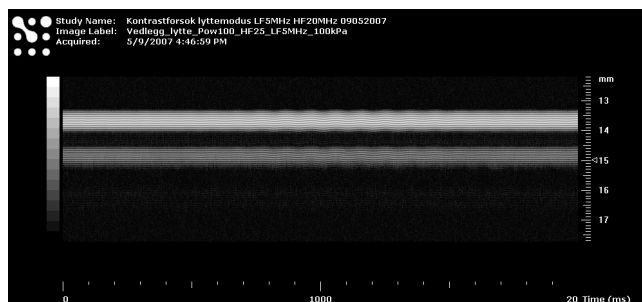


(b)

Figur D-12: Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 60 kPa. (a) Vanlig modus. LF blir slått på midt i bildet. (b) Lytttemodus. LF står på i hele opptaket.

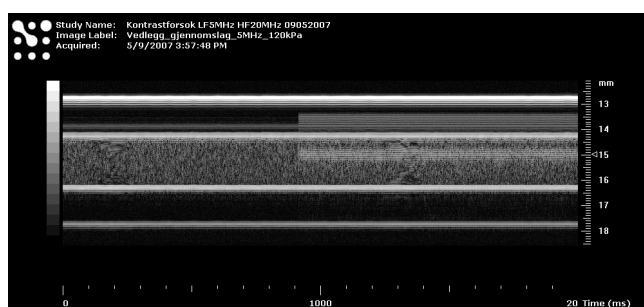


(a)

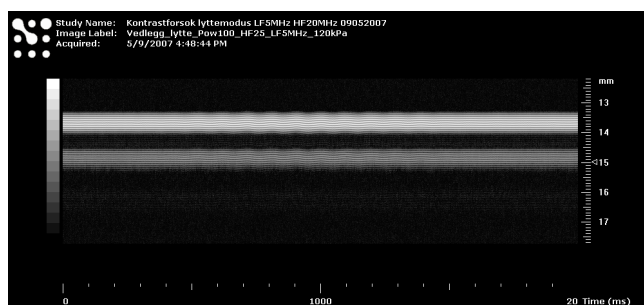


(b)

Figur D-13: Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 100 kPa. (a) Vanlig modus. LF blir slått på midt i bildet. (b) Lytttemodus. LF står på i hele opptaket.



(a)



(b)

Figur D-14: Kontrastmåling for LF 5 MHz og HF 25 MHz ved 120 kPa. (a) Vanlig modus. LF blir slått på midt i bildet. (b) Lytttemodus. LF står på i hele opptaket.