



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH  
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION  
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

## MODELOVÁ STUDIE ÚČINKŮ ULTRAZVUKU NA VÝVOJ PLODU

MODEL STUDY OF ULTRASOUND EFFECTS ON FETAL DEVELOPMENT

DIZERTAČNÍ PRÁCE

DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Ing. JOSEF JAROŠ

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. JIŘÍ ROZMAN, CSc.

BRNO 2009

# OBSAH

OBSAH .....	1
ÚVOD .....	2
1 BIOLOGICKÉ ÚČINKY ULTRAZVUKU.....	3
1.1 Účinky ultrazvuku způsobené tepelnými mechanismy.....	3
1.2 Účinky ultrazvuku způsobené netepelnými mechanismy .....	3
1.3 Hodnocení účinků ultrazvuku a doporučené limity dávek.....	4
2 CÍLE DISERTACE .....	5
3 MODELOVÁNÍ IMPULZNÍ ODEZVY PIEZOELEKTRICKÉHO MĚNIČE .....	6
3.1 Matematické modely .....	6
3.2 Srovnání piezoelektrických materiálů – vlastní řešení .....	8
4 MODELOVÁNÍ POLE ULTRAZVUKOVÝCH SOND .....	9
4.1 Řady ultrazvukových měničů.....	10
<i>Lineární řada</i> .....	10
<i>Fázově buzená řada</i> .....	10
4.2 Profil svazku .....	11
<i>Fokusace svazku</i> .....	11
<i>Vychylování svazku</i> .....	11
<i>Vedlejší a postranní laloky</i> .....	11
4.3 Optimalizace řady měničů – vlastní řešení .....	12
<i>Simulace lineární řady měničů</i> .....	12
<i>Optimalizace svazku fázově buzeného pole měničů</i> .....	15
<i>Simulace rozmítání svazku fázově buzenou řadou měničů</i> .....	16
5 MODELOVÁ STUDIE OTEPLENÍ PLODU .....	17
<i>Čtyřvrstvý model ozvučované abdominální oblasti v prenatalním vyšetření</i> .....	18
5.1 Modelování nárůstu oteplení ve tkáňovém modelu – vlastní řešení.....	19
<i>Okrajové podmínky a diskretizace prostoru</i> .....	19
5.2 Výsledky modelování oteplení ve tkáňovém modelu .....	19
6 EXPERIMENTÁLNÍ OVĚŘENÍ MODELOVÝCH STUDIÍ .....	22
6.1 Ověření simulací .....	23
6.2 Tkáňový fantom .....	24
7 STUDIUM ÚČINKŮ ULTRAZVUKU NA LIDSKÉ EMBRYONÁLNÍ KMENOVÉ BUŇKY .....	26
8 ZÁVĚR.....	26
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	30

## ÚVOD

V období posledních čtyř desetiletí došlo k mohutnému rozvoji ultrazvukové techniky v oblasti lékařství a biologie. Ultrazvukové přístroje jsou stále více využívány díky stále se zlepšující vypovídací schopnosti. Jejich nespornou výhodou je také nízká cena a možnost získávání obrazů v reálném čase. Jak se v poslední době ukazuje, toto rozšiřování oborů aplikací ultrazvukových zobrazovacích technik v lékařské diagnostice s sebou přináší určitá rizika a nebezpečí pro pacienta. Zvláště proto, že některé aplikace a využívané metody vyžadují pro získání kvalitního obrazu vyšší výkon.

Typy ultrazvukových přístrojů, které jsou v současnosti používány v lékařských aplikacích jsou rozdělovány na terapeutické a diagnostické. Terapeutické přístroje používají vyšší hodnoty intenzity vytvářeného ultrazvukového pole a jejich účelem je působit aktivně na tkáň. Diagnostické přístroje využívají odrazu ultrazvukového vlnění na rozhraní akustických impedancí a mají relativně nízký výstupní akustický výkon. Jejich účelem je podat informace o struktuře tkání vyšetřovaného biologického objektu.

V době, kdy začal být ultrazvuk rutinně používán v oblasti porodnictví, vznikla otázka, zda mohou diagnostické hodnoty intenzit mít negativní biologické účinky na plod. K prokázání, nebo vyvrácení možného efektu působení ultrazvuku *in utero* byla provedena řada studií, zejména na modelech zvířat. Tyto práce ukázaly, že ultrazvuk může vyvolávat biologickou odpověď vlivem tepelných i mechanických účinků. Většina odborníků se shodla, že prahové hodnoty k vyvolání negativních projevů byly pod hodnotami, jež jsou generovány diagnostickými ultrazvukovými systémy. Tyto závěry a epidemiologické studie plodu vystaveného působení ultrazvuku byly však provedeny s akustickými výkony mnohem nižšími než se v současné diagnostice používají. Proto byl znovu obnoven zájem o studium možného ohrožení zdraví.

Veškerá odpovědnost je kladena na obsluhu ultrazvukových systémů, která má zajistit, že úroveň výkonu a trvání vyšetření budou nezbytně nutné pro získání diagnostických informací. Je tedy snahou najít kritické situace, při kterých může docházet k ohrožení zdraví pacienta a rozšířit tak úroveň současného poznání. Teoreticky odvozená oteplení tkání pro daná akustická pole a klinické aplikace jsou vynikajícím vodítkem při stanovení možných rizik. Většina prací zabývajících se ohřevem tkáň používá pro simulace oteplení model elementárních měničů. Také modely, které byly používány pro určení oteplení jsou zjednodušené a ve většině prací uvažovány jednorozměrné, v ose šíření ultrazvukové vlny. Moderní diagnostické systémy však využívají sondy tvořené řadou či polem měničů a charakter generovaného uzv pole je v mnohém odlišný.

Návrh a realizace lékařských ultrazvukových systémů je značně široké zaměření interdisciplinární povahy. Je nezbytná znalost fyzikální podstaty akustiky, elektrotechnického inženýrství, vlastností elektroakustických měničů, zobrazení v lékařství a anatomie, resp. fyziologie. Mnoho výrobců považuje expertízu v projektování a výrobě ultrazvukových sond za výrobní tajemství nejvyššího stupně. Je tedy velmi obtížné získat podklady pro vytvoření takového systému, byť „jen“ jeho simulací.

Současná výpočetní technika umožňuje vytvořit simulace založené na třírozměrné distribuci časově průměrné intenzity generované diagnostickými sondami a optimalizovat tak jejich návrh. Následně lze tedy určit přeměnu akustické energie na tepelnou v tkáňových modelech a definovat rizikové faktory. Disertační práce byla zaměřena na tyto simulace šíření ultrazvuku a ohřevu tkání pro přesnější stanovení rizik spojených s ultrazvukovou prenatalní diagnostikou. V jejím závěru byla experimentální část rozšířena o studium účinků ultrazvukového vlnění na základní funkce lidských embryonálních kmenových buněk v podmínkách *in vitro*. Tyto buňky mají klíčovou úlohu při vývoji embrya a plodu, proto hodnocení potenciálně negativních vlivů může mít důležitý význam na poli vědeckého poznání.

# 1 BIOLOGICKÉ ÚČINKY ULTRAZVUKU

Z hlediska mechanismu působení ultrazvuku (uzv) můžeme biologické účinky rozdělit na kavitační, tepelné a ostatní. Nejvýznamnější negativní projevy šíření ultrazvuku tkání jsou kavitace, akustické proudění a oteplení. Při vyšších intenzitách vlnění dochází k poškození buněk a nevratným změnám. Na různé tkáně má ultrazvuk rozlišné účinky, stimulační či inhibiční, [51, 13]. Mezi tyto účinky se řadí zpomalení až dočasnému zastavení základních životních biologických.[41].

## 1.1 ÚČINKY ULTRAZVUKU ZPŮSOBENÉ TEPELNÝMI MECHANISMY

Ohřev tkáně způsobený absorpcí akustické energie a její přeměnou na tepelnou je v ultrazvukové diagnostice nežádoucí. Tepelná snášenlivost tkáně závisí na gradientu nárůstu teploty a typu tkáně. Tepelný nárůst závisí na lokální měrné tepelné kapacitě, době expozice, míře absorbované energie a distribuci tepla do okolní tkáně. Biologicky signifikantní nárůst teploty se může projevit právě v osifikující tkáni nebo její blízkosti. Nejvíce zranitelné jsou aktivně se dělící buňky centrální nervové soustavy embrya a plodu, zvláště v blízkosti osifikující lebeční tkáně, [49]. Během vývoje plodu mohou být kriticky ovlivněny biologické funkce buněk – proliferace (množení, růst buněčné populace), migrace, apoptóza (programovaná buněčná smrt) a diferenciací. Tyto účinky jsou podobné s efekty ionizujícího záření a někteří autoři tak přikládají hlavní úlohu negativních účinků ultrazvukového ozvučení právě zvýšení teploty, [12, 46].

U laboratorních zvířat byly pozorovány vývojové abnormality, jestliže se teplota u embrya zvýšila o více než 2°C, [4]. Dokumentovány jsou také dopady zvýšené teploty jako např. předčasný potrat, růstové retardace a vývojové defekty, [1]. Řada epidemiologických prací zaměřených na negativní vliv ultrazvuku při prenatálních vyšetřeních poukázaly na nízkou porodní váhu, opožděný vývoj řeči a zvýšené procento levorukých jedinců, [29]. Až na sníženou porodní váhu však nebyly další zmiňované projevy zopakováním jinými vědeckými skupinami jednoznačně prokázány, [52, 49, 27, 28].

Bylo ukázáno riziko vyšetření plodu a embrya při ohřevu ultrazvukem o více než o 4°C po dobu 5 minut a více, [51]. Edwards a další prokázali teratogenní vliv hypertermie u mnoha živočišných druhů a stanovili prahovou hodnotu 1,5°C oteplení nad normální teplotu, [12]. Pokud tedy diagnostické systémy nezpůsobují ohřev o více než 1,5°C nad běžnou fyziologickou hodnotu (37°C), pak je lze klinicky využívat bez rizik způsobených oteplením, [4].

## 1.2 ÚČINKY ULTRAZVUKU ZPŮSOBENÉ NETEPELNÝMI MECHANISMY

V roce 2006 byla provedena významná práce dokumentující vliv ultrazvuku na vývoj mozku plodu. V této studii bylo provedeno ozvučování 335 březích myší po různou dobu expozice v rozmezí 5 až 420 minut. Bylo zjištěno, že v případech, ve kterých byly experimentální myši vystaveny působení ultrazvuku déle než 30 minut, docházelo u malé, ale statisticky signifikantní, skupiny jedinců k poruchám migrace neuronů v mozkové kůře a byly nalezeny rozptýlené v nesprávných kortikálních vrstvách mozku a bílé kůře. V souvislosti s mnohem delším vývojovým obdobím mozku u člověka, lze očekávat nižší procento této dysfunkce, je však poukázáno také na větší složitost a množství buněk při vývoji lidského mozku, což zvyšuje pravděpodobnost výskytu poruchy migrace. Hodnota časově průměrné intenzity  $I_{SPTA}$  byla o

velikosti  $1,5 \text{ mW.cm}^{-2}$ . Počet a rozptýlení nesprávně migrujících neuronů se zvyšovaly s rostoucí dobou expozice, [3].

Efekt impulsního ultrazvuku byl studován na krysích embryích 10 dní po oplození v podmínkách in vitro. Tato embrya byla vystavena různým intenzitám o frekvencích 1-4 MHz a doba expozice byla 30 minut. Při prostorově špičkové, časově průměrné intenzitě  $I_{\text{SPTA}}$  pod  $4 \text{ W.cm}^{-2}$  a tlaku pod 1,9 MPa nebyly pozorovány signifikantní účinky. Překročením těchto hodnot docházelo k nárůstu morfologických abnormalit a zvýšenému počtu neživých plodů. Nejvýraznější abnormality byly zaznamenány u nárůstu hlavy a čelního mozkového laloku, [40].

Mezi mechanické účinky se zahrnují rovněž vlivy, které nejsou mechanické povahy, ale vznikají jako sekundární mechanické interakce mezi ultrazvukovým vlněním a tkání, například chemické reakce iniciované vznikem volných radikálů při kavitaci, [50]. Přibližně v 10. až 11. týdnu embryonálního vývoje dochází k propojení krevního oběhu plodu s oběhem matky. V tomto období tedy dochází k účinnější homeostázi a redukci volných radikálů, [22].

K dnešnímu dni provedené studie u lidí nedokládají příčinnou souvislost mezi expozicí diagnostickým ultrazvukem během těhotenství a nepříznivými biologickými účinky na plod. Nicméně množství experimentálních studií, které byly provedeny s komerčně dostupnými zařízeními před rokem 1992, byly limitovány na výstupní výkony nepřesahující prostorově-špičkovou, časově-průměrnou intenzitu  $I_{\text{SPTA},3}$  o hodnotě  $94 \text{ mW.cm}^{-2}$ .

### 1.3 HODNOCENÍ ÚČINKŮ ULTRAZVUKU A DOPORUČENÉ LIMITY DÁVEK

Použití diagnostického ultrazvuku pro získání informací o funkci či struktuře člověka by mělo být určeno pro situace, ve kterých lékařský přínos vycházející z diagnostických dat předčí jakékoliv předvídatelné riziko. Nejvíce takových případů je omezeno v oftalmologii, klinických vyšetřeních horečnatých pacientů, či těhotných žen, [4].

V 90. letech byly v USA stanoveny limity pro prostorově špičkovou, časově průměrnou intenzitu uzv  $I_{\text{SPTA}}$  v homogenním prostředí s průměrným útlumem tkáně  $0,3 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ , která by neměla být překračována u diagnostických uzv přístrojů. Do roku 1992 byla její hodnota  $94 \text{ mW.cm}^{-2}$ , která však byla v roce 1993 posunuta na  $720 \text{ mW/cm}^2$ . U přístrojů generujících takovou intenzitu je pak nutné zobrazovat tepelný a mechanický index. Jedinou výjimkou jsou oftalmologické aplikace, u nichž je limitní hodnota stanovena na  $50 \text{ mW/cm}^2$ , [4]. Světová federace pro ultrazvuk v medicíně a biologii (WFUMB) a Mezinárodní elektrotechnická komise (IEC) na základě studií negativních projevů ultrazvuku stanovily doporučení pro eliminaci vzniku takových účinků. Tyto bezpečnostní technické normy jsou vydány pod označením IEC 60601, [17, 18]. Obsahují dvě části, které se zabývají použitím ultrazvuku v lékařství. Část 2-5 stanovuje normativní hodnoty pro přístroje používané ve fyzioterapii a definuje dva limitující faktory. Prvním je omezení teploty na povrchu sondy, která nesmí přesahovat  $41^\circ\text{C}$  při měření ve vodě s teplotou  $25^\circ\text{C}$ . Druhým faktorem je efektivní intenzita ultrazvuku, která je definována jako poměr výstupního výkonu a efektivní plochy vyzařování. Neměla by překročit hodnotu  $3 \text{ W/cm}^2$ . Část 2-37 se týká diagnostických a monitorovacích ultrazvukových zařízení, [18]. Liší se od předchozí tím, že nestanovuje žádné limity, ale specifikuje, jak by měl být uživatel informován o potenciálním riziku mechanickými a tepelnými indexy zobrazovanými na monitoru diagnostického přístroje. Veškerá zodpovědnost je tak kladena na obsluhu ultrazvukového přístroje, což vyžaduje příslušnou úroveň zaškolení a kvalifikace.

Laboratoř NPL (National Physical Laboratory) v Teddingtonu se v roce 1997 soustředila na technický stav uzv lékařských přístrojů používaných na klinických pracovištích ve Velké Británii. Výstupní data z 87 ultrazvukových systémů osmi výrobců byly použity pro určení oteplení ve

tkáních. Hodnoty a měření byly zjištěny při použití impulsního dopplerovského režimu a ukázaly možnost nárůstu teploty až o 10°C. Práce také poukazuje na to, že za určitých podmínek, kdy je v cestě ultrazvukového vlnění přítomné prostředí s nízkým útlumem (amniotická tekutina, naplněný močový měchýř), je odhad teplotního indexu nepřesný, [45].

Některé normy stanovují, že ultrazvuk by neměl být používán, [7, 2, 4]:

- k získání obrázku plodu pro jiné než lékařské důvody,
- k určení pohlaví pro jiné než lékařské důvody a
- ke komerčním účelům, např. produkce obrázků či videa plodu.

V České republice je bezpečnost produktů, které jsou uváděny na trh, řešena v souladu s legislativou Evropské unie. V oblasti medicínské techniky Evropská unie uzákonila Směrnicí rady 93/42/EEC zabývající se lékařskými přístroji, se kterou je harmonizováno Nařízení vlády č. 336/2004 Sb, [8]. Ultrazvukové diagnostické přístroje měly splňovat požadavky technických norem ČSN EN 60601-1, ČSN EN 60601-2-37 a ČSN EN 61157, [11, 9, 10], které definují požadavky na bezpečnost ultrazvukových diagnostických a monitorovacích přístrojů a jejich akustického výstupu, [37]. Z pohledu správné funkce by měly také ultrazvukové lékařské systémy podléhat pravidelným bezpečnostním kontrolám, jako je tomu v případě rentgenových přístrojů s cílem minimalizovat riziko poškození a ohrožení zdraví pacienta. To však doposud není v České republice uzákoněno.

## 2 CÍLE DISERTACE

V současnosti jsou minimálně publikovány analýzy účinků ultrazvukového pole generovaného moderními diagnostickými sondami v ultrazvukové sonografii. Studie, které se zabývají modelováním účinků na biologickou tkáň jsou založeny na simulaci pole elementárních měničů. Také hodnocené tepelné účinky jsou obvykle určovány jednorozměrně v ose měniče. Počítačové simulace poskytují nástroj pro modelování dějů v situacích, kdy nejsou známy veškeré vstupní parametry a kdy není možné získat hodnoty konvenční metodami, např. měření oteplení v situacích *in vivo*. Cílem disertace je tedy vytvořit flexibilní model současných diagnostických systémů umožňující simulovat vyzařování různých typů sond a modelovat oteplení tkání v závislosti na typu apertury, buzení a frekvence. Jednotlivé části jsou specifikovány takto:

- Analyzovat vyzařované ultrazvukové pole s ohledem na parametry piezoelektrických měničů (piezoelektrické, dielektrické, elastické) i čelních vrstev a tlumení. Z jejich fyzikálních parametrů následně určit charakteristické průběhy vstupních impedancí, přenosových funkcí a impulsní odezvy.

- Pomocí tohoto modelu piezoelektrických elementů následně simulovat vyzařování sond tvořených řadou měničů, s možností fázování a fokusace. Také modelovat šíření akustického tlaku spolu s výpočtem časově-prostorového rozložení intenzity v hodnoceném ultrazvukovém poli.

- K modelování teplotních změn navrhnout vícevrstvý model tkáně respektující tepelné a absorpční vlastnosti v třírozměrném prostoru. S využitím tohoto modelu simulovat teplotní změny způsobené různými typy apertur, buzení a rozdílných frekvencí a nalézt hraniční případy ozvučení.

- Součástí řešení bude experimentální měření rozložení ultrazvukového pole a teplotních změn způsobených uzv diagnostickým systémem na materiálu s vlastnostmi obdobnými biologickým tkáním, tzv. ultrazvukovém fantomu. Na základě těchto poznatků provést srovnání a ověření počítačových simulací s naměřenými výsledky. K tomu bude využit speciální měřicí uzv systém.

### 3 MODELOVÁNÍ IMPULZNÍ ODEZVY PIEZOELEKTRICKÉHO MĚNIČE

Počítačové simulace šíření ultrazvuku jsou založeny na matematických modelech. Používané matematické vztahy jsou odvozeny pro linearizované podmínky. Vychází obvykle z ideální kruhově cylindrické symetrie a z šíření ideální rovinné vlny. Dále se vychází z předpokladu, že uzv pole se bude počítat pro tzv. vzdálené pole, kde platí podmínka mnohem větší vzdálenosti od měniče než je rozměr měniče. Bylo odvozeno několik metod pro výpočet ultrazvukového pole měničů různých rozměrů, např. Rayleigh, King, a Schoch. K modelování kontinuálního i impulsního pole se v současnosti jeví jako nejvhodnější metoda vyvinutá Tupholmem a Stepanishenem [25], která poskytuje přesné řešení pro měnič modelovaný jako rovinný kmitající píst, umístěný v nekonečné, pevné rovině. Pro realizaci výpočtu je nutná diskretizace v čase a prostoru. Prostorová diskretizace se týká povrchu měniče a zkoumaného prostoru. Povrch měniče je při výpočtu rozdělen na  $n$  bodů (elementárních ploch), které jsou chápány jako samostatné zdroje uzv vlnění s kruhově cylindrickou symetrií. Pro výpočet je nutné znát impulsní odezvu uzv měniče. Tu lze určit pomocí náhradního elektromechanického modelu. Mezi nejznámější patří Masonův a KLM model, [47].

#### 3.1 MATEMATICKÉ MODELY

Mason navrhl přesné náhradní zapojení, ve kterém je piezoelektrický materiál rozdělený na elektrický a dvě akustické větve pomocí ideálního elektromechanického transformátoru. Model byl široce užíván pro výpočet rezonátorů, přechodových odezev, stanovení materiálových konstant a dalších aplikací. Ve snaze odstranit nereálné obvodové prvky, Krimholtz, Leedom a Matthaei publikovali alternativní náhradní zapojení. Obvykle je označováno jako KLM model a bylo užíváno převážně v oblasti lékařského zobrazování při návrhu měničů pracujících na vysokém kmitočtu a vícevrstvých sond, [30]. Tento model byl využit také pro určení impulsní odezvy piezoelektrického měniče. Schéma zapojení prvků a jejich matematický popis je uveden v disertační práci. Schématický diagram je uveden na obrázku 3.1. Popis jednotlivých prvků diagramu je následující:

N1 – matice elektrické vazby,

N2 – matice charakterizující kapacitu  $C_0$  v Masonově modelu, resp.  $C_0$  a  $X_1$  u KLM modelu,

N3 – matice transformátoru,

N4 - N6 – matice popisující impedance piezoelektrického materiálu,

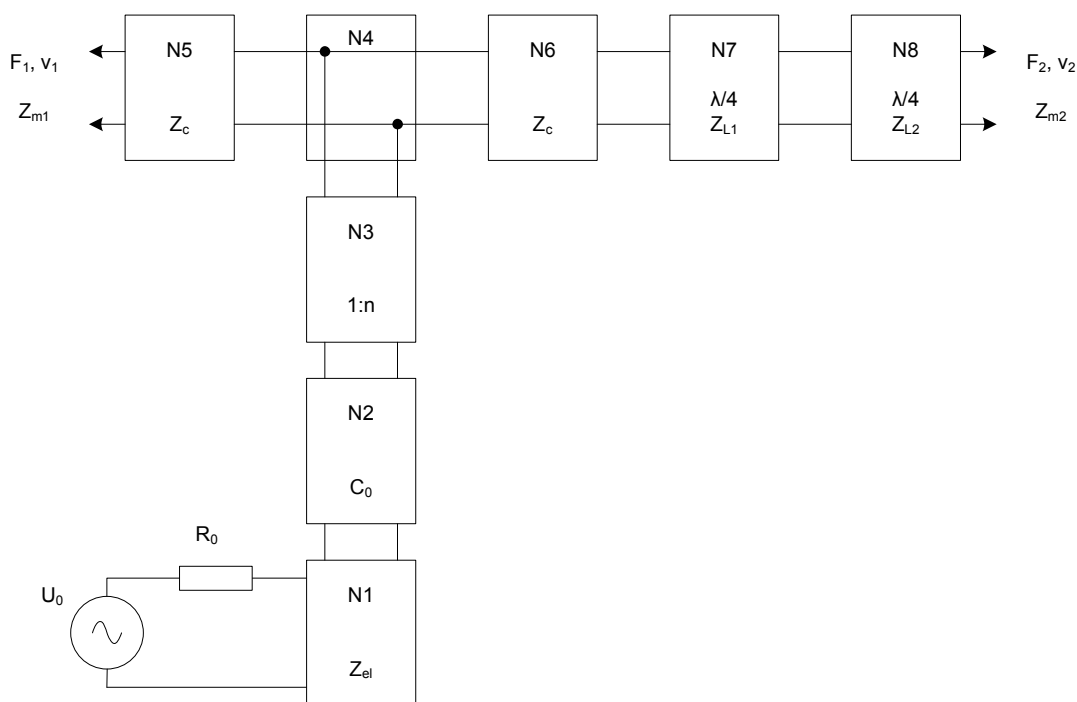
N7 - N8 – matice akustické vazby.

Zdroj budícího signálu je v blokovém diagramu označen  $U_0$  a odpor přívodního koaxiálního kabelu  $R_0$ , jehož obvyklá hodnota je  $50 \Omega$ .

Pro řešení náhradních schémat měničů lze vycházet z teorie sítí, kdy můžeme brát měnič jako dvojbran, který je definovaný charakteristickou maticí  $A$ . Budícími veličinami jsou elektrické napětí a proud a výstupem je akustická síla  $F$  a rychlost kmitání částic  $v$ , [5, 43].

$$\begin{pmatrix} U \\ I \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} F \\ v \end{pmatrix}. \quad (1)$$

Přímá kaskádní matice systému  $A$  je pak součinem přenosových matic jednotlivých prvků schémata a elementů, včetně akustického tlumení, zátěže a vrstev akustické vazby. Řešení akustické vazby měniče a prostředí, do kterého vstupuje ultrazvukové vlnění je nezbytné vzhledem k velkému rozdílu impedance piezoelektrického materiálu a tkáně. Tloušťka těchto vrstev pro nejefektivnější přenos z pohledu odrazů, tedy vysílaného a přijímaného signálu je čtvrtina vlnové délky zámětu. Pro zvýšení účinnosti přenosu by měla mít vstupní impedance pouze reálnou složku o hodnotě, která je shodná s odporem napájení. Ladění kapacity  $C_0$  lze dosáhnout paralelně řazenou indukčností,  $L_0$  a přizpůsobení elektrickému odporu externího vodiče generátoru  $R_0$  transformátorem, [41, 48].



Obr. 3.1: *Blokové schéma zapojení prvků piezoelektrického měniče*

Výstupem řešeného náhradního obvodu je přenos systému, jehož inverzní Fourierovou transformací dostáváme impulsní odezvu. Akustický tlak je určen z rovnice poměrem síly na plochu a proto, [44],

$$p = \frac{1}{\left( A_{11} + \frac{A_{12}}{Z_{m2}} \right) \cdot S} \quad (2)$$

Rychlost kmitání částic na povrchu měniče je určena ze vztahu

$$v = \frac{1}{A_{11} \cdot Z_{m2} + A_{12}}, \quad (3)$$

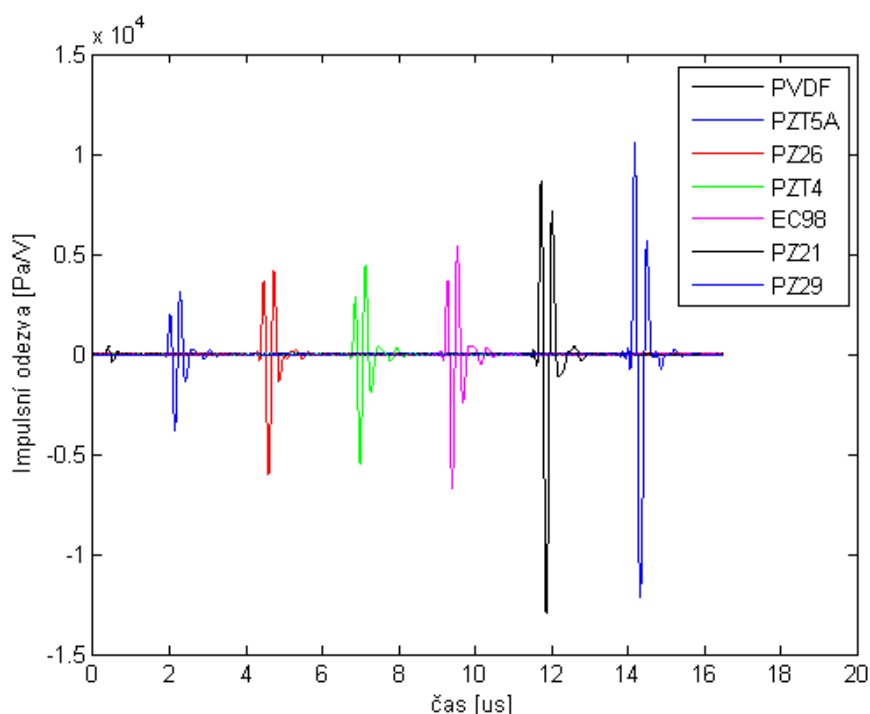
kde  $Z_{m2}$  představuje impedanci média, do kterého se uzv vlnění šíří.



### 3.2 SROVNÁNÍ PIEZOELEKTRICKÝCH MATERIÁLŮ – VLASTNÍ ŘEŠENÍ

Vstupními parametry simulace jsou piezoelektrické vlastnosti materiálu a jeho rozměry v relaci s požadovanou rezonanční frekvencí. Bylo vytvořeno programové vybavení s grafickým uživatelským prostředím, které umožňuje určit frekvenční charakteristiky měničů – impedanční i přenosové, zobrazit jejich impulsní odezvu, rychlost kmitání povrchu, a průběh tlaku po excitaci obdélníkovým, sinusovým a exponenciálním impulsem, [21].

Databáze programového vybavení sestává ze sedmi různých piezoelektrických materiálů. Pět typů je vzhledem ke svým parametrům používáno v lékařské ultrasonografii. Tyto materiály jsou charakteristické vysokým elektromechanickým koeficientem  $k$ , dielektrickou konstantou  $\epsilon_r$  a relativně nízkými ztrátami. Jedná se většinou o ferroelektrické materiály typu PZT. Byl zařazen také materiál PVDF kvůli srovnání pro jeho velkou šířku přenášeného pásma a nízkou impedanci blízkou akustické impedanci tkáně.



Obr. 3.2: Průběhy impulsní odezvy modelovaných piezoelektrických materiálů

Výsledná hodnocení porovnávaných materiálů se vztahují ke dvěma parametrům - šířce pásma a velikosti amplitudy impulsní odezvy – reflektuje míru přeměněny elektrické energie na akustickou. Optimalizace akustického přizpůsobení je s dvojrstvou vazbou a je využito definice dle Fräsera. Tlumení měniče bylo uvažováno z epoxidové pryskyřice s příměsí wolframu o akustické impedanci 3 MRaylů a zatěžovací médium na čelní straně je tkáň s impedancí 1,56 MRaylů, resp. voda s impedancí 1,48 MRaylů. Zatěžovací impedance mají v modelu charakter semi-infinitního prostoru, tedy nejsou rozměrově omezeny. Pro všechny simulace bylo započítáno elektrické přizpůsobení s paralelní indukčností, transformátorem a odporem přívodního kabelu 50Ω. Impulsní odezvy jsou uvedeny na obrázku 3.2. Materiály PZT5A, PZT4 a EC98 mají podobné parametry a jejich rozdílná permitivita je kompenzována elektrickým přizpůsobením. Všechny přenáší také podobnou šířku pásma, ale PZT5A s nižší efektivitou. Keramika Pz26 má

obdobnou velikost signálu a o 5% větší šířku pásma. . Ačkoliv materiál typu PVDF má největší šířku pásma i bez přizpůsobení, tak má nízkou efektivitu přenosu energie a jeho uplatnění je jako kompozitní materiál piezoelektrických polymerů, [32]. V grafu je uveden jako první, ale jeho amplituda je vůči ostatním až 30krát menší. Nejlepší výsledky jsou dosaženy u materiálů dodávaných firmou Ferroperm Pz21 a Pz29, které mají přenos se šířkou pásma 95% a 105% a mají také nejvyšší amplitudy impulzní charakteristiky. Důvodem je zejména jejich vyšší hodnota elektromechanické vazby  $k_{33}$ . Tyto materiály jsou i výrobcem doporučeny pro použití v medicínských aplikacích.

## 4 MODELOVÁNÍ POLE ULTRAZVUKOVÝCH SOND

Obecně je možno říci, že vybuzení uzv vlny v prostředí je spojeno se změnou jeho tlaku, hustoty, teploty a rychlosti kmitání částic. Se střídavým zhuštěním a zředěním prostředí způsobeným šířením podélného vlnění souvisí změny tlaku harmonicky probíhající v závislosti na čase, tedy je lokální a časově proměnnou funkcí. Zkoumaný prostor simulující ozvučované homogenní médium uzv měničem je rozdělen na  $N$  bodů, ve kterých se počítá hodnota akustického tlaku.

Povrch měniče je rozdělen na konečný počet vyzařovacích ploch a součtem jejich příspěvků v daném bodě, dle Huyghensova principu, před vyzařující aperturou je možné vypočítat tlak v jakémkoliv bodě prostoru. Z odvození Rayleighova integrálu lze psát, [26],

$$p(r_1, t) = \frac{\rho}{2\pi} \int_S \frac{\partial v_n(\vec{r}_2, t - \frac{R}{c})}{R} dS, \quad (4)$$

kde  $v_n$  je normála rychlosti kmitání částic na povrchu měniče  $S$ .  $R$  je vzdálenost bodu  $P$ , v němž je průběh tlaku počítán a je rovna rozdílu vektorů  $|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|$ . Rovnice je platná pro bezodrazové prostředí a předpoklad, že nedochází k difrakci uzv vlny.

Celkový tlak v daném bodě ozvučovaného pole je tedy součtem příspěvků každého elementu. Při známé rychlosti pohybu částic lze určit průběh tlaku, který byl generován ultrazvukovým měničem, jakožto zdrojem mechanického vlnění. Výkonová složka, intenzita ultrazvukového vlnění, je definována součinem tlaku a rychlosti kmitání částic v daném bodě, tedy

$$I_{okamžitá} = p \cdot v. \quad (5)$$

V lineárním médiu je závislost mezi akustickým tlakem a rychlostí kmitání částic lineární, platí tedy Mechanická energie ultrazvukového vlnění šířícího se biologickou tkání je pohlcována a transformována z velké části na tepelnou. Hovoříme o útlumu ultrazvuku, který je způsoben rozptylem a absorpcí. Útlum rozptylem se vyskytuje hlavně v nehomogenních prostředích. Je podmíněn odrazem, lomem a ohybem uzv vlnění na dílčích rozhraních ve struktuře látek.

Absorpce nebo také pohlcování uzv se vyskytuje ve všech prostředích. Při absorpci se mechanická energie mění v tepelnou v důsledku vnitřního tření kmitajících částic. Tento útlum je dán rovnicí, [13, 41]:

$$I(z) = I_o \cdot e^{-\mu \cdot f \cdot z}, \quad (6)$$

kde  $I$  je intenzita ultrazvuku,  $z$  je vzdálenost,  $f$  frekvence uzv vlnění a  $\mu$  je koeficient útlumu. Koeficient útlumu je tvořen dvěma složkami:  $\mu_a$  – koeficientem útlumu způsobeným absorpcí (obecně 60 – 80 %  $\mu$ ) a  $\mu_s$  – koeficientem útlumu způsobeným rozptylem, [13].

Střední hodnoty intenzity, které mají integrální charakter, jsou definovány pro měření a výkonový popis ultrazvukového pole. V praxi jsou určeny čtyři možné varianty. Jsou to hodnota prostorově, časově, špičková nebo průměrná. Nejčastěji používanými jsou  $I_{SATA}$  a  $I_{SPTA}$ , přičemž indexy jsou odvozeny z anglických výrazů „Spatial, Temporal, Peak, Average“.

## 4.1 ŘADY ULTRAZVUKOVÝCH MĚNIČŮ

Lékařské ultrazvukové systémy v současné době využívají sondy konstruované s určitým počtem elementů v řadě, případně plošné rozmístění elementů, tzv. 2D pole měničů. Jejich konstrukční řešení významně ovlivňuje kvalitu získaných dat a tedy kvalitu výsledného obrazu a měření v obrazu. Výhodou použití řady měničů v ultrazvukových sondách je možnost dosažení úzkého svazku fokusací buzeného uzv pole, jeho vychylování a dosažení vysoké rozlišovací schopnosti v široké oblasti pozorování v reálném čase. U řady měničů rozlišujeme tři základní profily svazku, tj. lineární, konvexní a fázové, [24]. Fokusace a vychylování svazku je realizováno fázovým zpožděním buzení jednotlivých elementů.

### Lineární řada

Zobrazení lineárního systému (lineárně sekvenčního, lineárně spínaného) má obdélníkový profil. Je sestaven z řady segmentů, a bývá označován jako 1D pole měničů. Během skenování dochází k excitaci určitého počtu elementů z celé řady, přičemž vysílaný a přijímaný svazek je směřován kolmo k ploše měničů bez vychylování. Časově zpožděným buzením aktivních elementů je vytvářena fokusace svazku, [33]. Velikost apertury lze rozšířit zvýšením počtu elementů nebo vzdáleností mezi elementy. Vzdálenost elementů u lineární řady měničů bývá volena v rozsahu 1 až 1,5 násobku vlnové délky, kdy ještě nevznikají výrazné vedlejší laloky. Tyto systémy jsou charakteristické dobrým rozlišením v blízkosti čela měniče, avšak rychle degradující se zvyšující se hloubkou zobrazení, [48]. Obdobného principu je využito při snímání obrazu vyšetřované tkáně pomocí konvexní sondy, která má zakřivenou aperturu pro větší úhel zobrazení.

### Fázově buzená řada

Velikost apertury lineárního a konvexního typu sondy je příliš velká pro kardiologická vyšetření nebo při vyšetřování jater z mezižeberních prostorů. Dříve byly používány mechanicky vychylované měniče. Avšak pro hodnocení pohybu chlopní či průtoku krve je třeba skenování s rychlým přeběhem svazku. Z tohoto důvodu byl vyvinut systém s menší aperturou a široké pole zobrazení je dosaženo elektronickým vychylováním svazku v sektoru. Tento typ sondy se v anglické literatuře označuje jako *phased array*, fázově buzená řada měničů. Ačkoliv je její konstrukce podobná předchozím dvěma typům, významný rozdíl je v buzení elementů. Pro vysílání i příjem signálu jsou buzeny všechny elementy a časovým zpožděním buzení dochází k vychylování a fokusaci svazku. Vzdálenost elementů bývá volena v rozsahu 0,5 až 0,7 násobku vlnové délky a obvykle obsahuje nižší počet segmentů než lineární a sektorové sondy. Šířka apertury je v rozmezí 1 až 3 cm, [48, 31, 34].

## 4.2 PROFIL SVAZKU

Šíření ultrazvukového vlnění prostorem je determinováno šířkou svazku a vlnovou délkou. V biomedicínských aplikacích jsou využívány kmitočty v rozsahu 2 až 15 MHz, což odpovídá délce vlny 0,77 až 0,1 mm. Laterální rozlišení je ve svazku definováno poklesem akustického tlaku o 6 dB vůči maximu, a je závislé na šířce apertury aktivních elementů, vzdálenosti od čela měniče a na vlnové délce, [48, 23]. Laterální rozlišení se pohybuje v rozsahu 0,2 až 1,5 mm. Axiální rozlišení systému je dáno délkou vysílaného impulsu. Optimalizace axiálního a laterálního rozlišení je dosaženo vyššími frekvencemi a fokusací svazku. Dalšími metodami je využití signálních procesorů pro změnu velikosti budícího signálu na jednotlivých elementech – elektronické zatlumení kmitání měničů.

### Fokusace svazku

Hlavní funkcí akustické fokusace, soustředění uzv svazku do určitého prostoru, je zlepšení laterálního rozlišení v určité axiální vzdálenosti a rozsahu. Fokusaci, můžeme provést mechanicky – zakřivením plochy měniče, přidáním akustické čočky a elektronicky.

Řady měničů jsou buzeny se vzájemným časovým zpožděním. Pro homogenní a izotropní akustické médium platí vztah pro zpoždění buzení jednotlivých elementů

$$\Delta\tau = \frac{1}{c} \sqrt{(x_i - x_f)^2 + (y_i - y_f)^2 + (z_i - z_f)^2}, \quad (7)$$

kde  $(x_f, y_f, z_f)$  je poloha bodu fokusace a  $(x_i, y_i, z_i)$  je pozice středu každého elementu sondy.

### Vychylování svazku

Soustava měničů s principem fázového buzení – *phased array* a 2D pole využívá metodu elektronického vychylování svazku pro pokrytí širší snímané oblasti. Z rovnice (4.8) je určeno zpoždění buzení každého elementu.

### Vedlejší a postranní laloky

Řady měničů s obdélníkovým tvarem segmentů generují akustické pole s výraznými vedlejšími laloky. Vznik těchto laloků je velmi nežádoucí fenomén v ultrazvukové sonografii, jelikož jejich důsledkem je vznik parazitních signálů, které se projevují artefakty ve výsledném obrazu a snižují obrazový kontrast včetně prostorového rozlišení. Také vyzařovaná energie se šíří jiným směrem a tudíž dochází ke snížení efektivity systému, [6]. Vedlejší laloky se výrazně projeví, je-li vzdálenost středů segmentů větší než vlnová délka, naopak jejich potlačení je dosaženo v případech, kdy rozteč elementů je menší než polovina vlnové délky. Tento jev je podmíněn také úhlem vychylovaného svazku. Proto je třeba volit vzdálenost a velikost elementů pro konkrétní aplikaci. Hlavními činiteli pro tvarování vyzařovaného svazku jsou frekvence, šířka pásma, velikost elementů, jejich vzdálenost a počet.

Povrch měniče je buzen elektrickým impulsem přiváděným z uzv přístroje. případě zobrazení struktur tkání se u diagnostických systémů využívá tzv. B-mód, ve kterém jsou impulsy zatlumeny ve snaze docílit co nejlepší axiální rozlišovací schopnost, tedy ve snaze přenést co nejširší spektrum vybuzeného signálu. Buzení bývá realizováno vybíjením kondenzátoru v zatlumeném rezonančním obvodu či nízkým počtem period harmonického signálu, [41]. V tomto módu je

zobrazována struktura tkání. Pro detekci rychlosti toku krve, nebo pohybu tkání, např. srdečního svalstva nebo pohyb chlopní, je využíváno dopplerova jevu. V tzv. dopplerovském režimu jsou měniče sondy buzeny několika periodami harmonického signálu. Kombinace B-módu a impulsního dopplerovského režimu se nazývá duplexní metoda zobrazení. Ta umožňuje zobrazovat morfologii tkáně spolu se záznamem rychlosti toku krve v dané cévě. Mezi další dopplerovské metody zobrazení patří barevné zobrazení rychlosti toku, energetický doppler a směrový energetický doppler, [14]. Tyto metody jsou založeny na obdobném principu buzení měničů. Dopplerovské režimy využívají největší výkon ultrazvukového vlnění a představují tak možná rizika při vyšetření.

### 4.3 OPTIMALIZACE ŘADY MĚNIČŮ – VLASTNÍ ŘEŠENÍ

Požadavky na modelování ultrazvukového pole jsou založeny na znalosti charakteru uzv svazku, jenž je do prostředí generován elementárním měničem, případně řadou či polem. Optimalizace svazku je zaměřena na partikulární řešení pro daný typ simulované sondy. K tomuto účelu bylo sestaveno programové vybavení pro modelování vyzařování ultrazvukového pole s možností nastavení parametrů soustavy. Zobrazení generovaného akustického pole je ve formě jednorozměrných, dvourozměrných grafů a třírozměrných vizualizací.

Je možné volit kruhové či obdélníkové tvary měničů, definovat jejich počet, velikost, vzájemnou vzdálenost, zakřivení apertury, fokusaci, resp. vychylování svazku. Dále pak apodizaci měničů elektrickou i mechanickou a formu buzení (excitace) – ztlumený impuls, periodické buzení. U řady měničů byly nasimulovány možnosti vyzařování pole na základě reálných typů sond – lineární a fázově buzené. Je tedy možné zobrazit a optimalizovat profil ultrazvukového svazku pro daný typ aplikace. Vstupní proměnnou je impulsní odezva měniče.

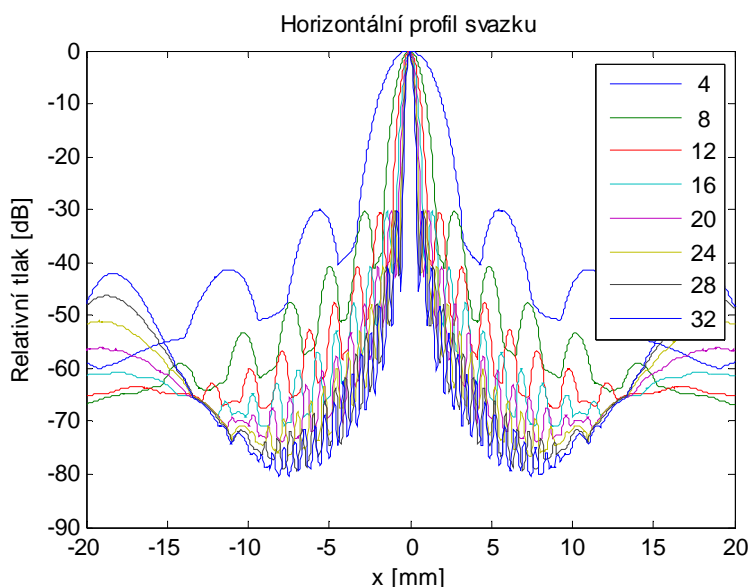
#### Simulace lineární řady měničů

Lineární řada měničů je soustavou elementů, ve které jsou postupně buzeny bloky elementů a tím dochází k ozvučování prostoru před sondou. Časové zpoždění budících impulsů umožňuje fokusaci svazku do požadované vzdálenosti. Ohnisková vzdálenost u tohoto typu sond je nejmenší z důvodu malé apertury aktivně buzených elementů. Z toho plyne také horší dosažitelné prostorové rozlišení v porovnání s fázově buzenou řadou nebo 2D polem měničů.

Abychom mohli hodnotit rozložení intenzity generovanou reálnými systémy, bylo nezbytné nejprve optimalizovat konstrukční provedení ultrazvukových sond. K hodnocení generovaného svazku byla provedena analýza profilu, ve které byly zohledněny ovlivňující parametry jako počet elementů  $N$ , jejich šířka  $w$ , výška  $h$  a vzdálenost mezi elementy  $k$ . Během těchto simulací byla hodnocena šířka, výška hlavního laloku a velikost vedlejších a postranních laloků. Bez kompenzace soustavy měničů by docházelo k nerovnoměrnému rozložení intenzity, rozprostření pole do nežádoucích směrů a tím by se výrazně zkreslily výsledky simulace oteplení.

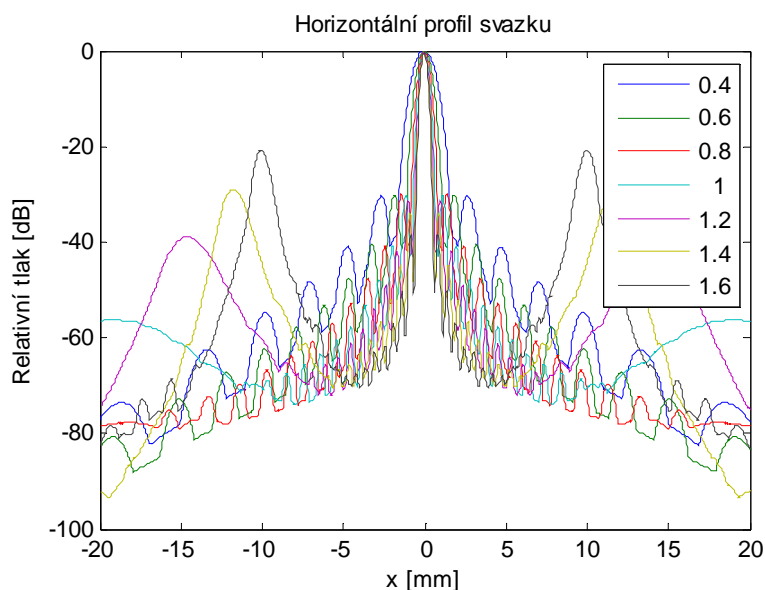
Snahou bylo přiblížit se reálným tvarům naměřených polí ve vodě, proto rychlost šíření vlny byla zvolena 1480 m/s. Vzorkovací frekvence 100 MHz, elektronická fokusace do vzdálenosti 15mm, a počet period budícího signálu 60, což je v tomto případě dostatečný počet k simulaci kontinuálního vlnění. Frekvence buzení byla uvažována střední rezonanční frekvence piezoelektrického měniče s hodnotou 3 MHz a útlum prostředí  $0,0195 \text{ dB}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Z průběhů křivek maximálního tlaku v horizontálním směru je zřejmé, že se zvyšujícím se počtem elementů dochází k zužování hlavního laloku, výrazně strmějšímu poklesu tlaku směrem k okrajům a s tím související redukcí velikosti postranních laloků. S počtem elementů  $N = 4$  je šířka hlavního laloku 3,2 mm při poklesu o 6 dB a pro  $N = 32$  je to 0,4 mm, viz obr.4.1. Pro další simulace byla zvolena

hodnota  $N = 20$ , při níž je šířka hlavního laloku  $0,6 \text{ mm}$ , což je v rozsahu obvyklé rozlišovací schopnosti systémů ( $0,2\text{-}1,5 \text{ mm}$ ). Na druhou stranu je však patrné, že dochází také k růstu vedlejších laloků. Vybrána byla hodnota pro počet elementů, při které je velikost vedlejších laloků mírně nad úrovní  $-60 \text{ dB}$ . Postranní laloky se projevují pod úrovní  $-30\text{dB}$  pro všechny varianty.



Obr. 4.1: Horizontální profil svazku s rozdílným počtem elementů  $N$ ,  $h = 20\lambda$ ,  $w = 0,9\lambda$ ,  $k = 1\lambda$

Jelikož jsou lineární sondy buzeny menším počtem elementů, je třeba dosahovat dostatečného výkonu kvůli kontrastnímu rozlišení. Jejich elementy jsou tedy větší než u fázově buzeného pole. Rozteč segmentů  $k$  je dalším faktorem ovlivňujícím šířku hlavního laloku a velikost vedlejších laloků. Šířka hlavního laloku byla  $1,5 \text{ mm}$  při  $k = 0,4\lambda$  a při  $k = 1,6\lambda$  měla hodnotu  $0,5 \text{ mm}$ . Velikost postranních laloků se také snižovala, avšak docházelo k výraznému nárůstu vedlejších laloků, zejména od  $k = 1,2\lambda$  a výše. Z výsledků byla zvolena jako optimální hodnota  $k = 1\lambda$ , viz obr.4.2.



Obr. 4.2: Horizontální profil svazku s rozdílnou vzdáleností elementů  $k$ ,  $h = 20\lambda$ ,  $w = 0,9\lambda$ ,  $N = 20$

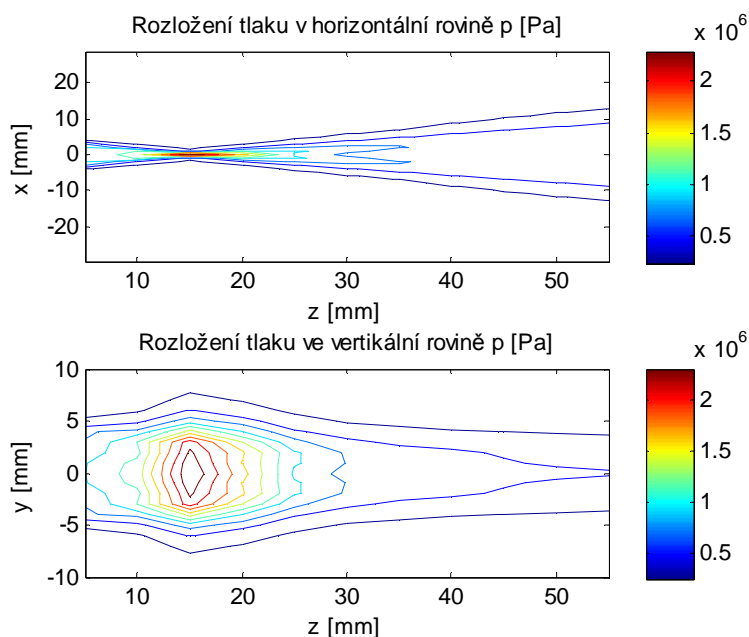
Šířka segmentu nemá vliv na šířku hlavního laloku a na velikost postranních, ale zvyšují se laloky vedlejší. Změnou výšky segmentů řady měničů je ovlivňován tvar svazku ve vertikálním směru nikoliv však v horizontálním. Je také patrné, že ve vertikálním směru s rostoucí výškou elementů narůstá šířka hlavního laloku a jeho nerovnoměrné rozložení. Zároveň narůstá absolutní hodnota maximálního tlaku, obdobně jako u měnicí se šířky elementu. Abychom se přiblížili naměřeným hodnotám a výšce pole, byla zvolena hodnota  $h = 20\lambda$ .

Výhodou řady měničů je zejména možnost fokusace do různých vzdáleností. S ohledem na šířku svazku a rozložení v axiálním směru je nutné pro každou vzdálenost budít jiný počet elementů, který se zvyšuje se vzdáleností. Při elektronické fokusaci do vzdáleností 15, 25, 35 a 45 mm je patrná změna zejména v amplitudě a rozložení maximálního tlaku v ose  $z$ . Pro dané vzdálenosti byly optimalizovány počty elementů 20, 28, 32 a 36.

Abychom zajistili rovnoměrné rozložení tlaku v axiálním směru, bývá zařazena akustická čočka. Nejvhodnější poloměr zakřivení byl minimálně 65 mm pro optimalizované vzdálenosti, při kterém je dosaženo rovnoměrné rozložení ve všech fokusovaných oblastech.

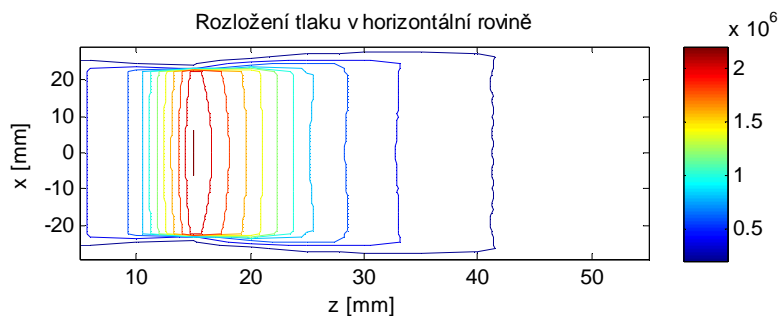
Posouzením šířky a amplitudy hlavního laloku a velikosti vznikajících vedlejších laloků generovaného svazku bylo zjištěno, že pro optimální nastavení lineárních systémů jsou hodnoty parametrů následující. Počet současně buzených elementů 20-36 s ohledem na velikost vedlejších laloků, šířku hlavního laloku a fokusovanou vzdálenost. Rozteč elementů  $1\lambda$ , šířka  $0,9\lambda$  z důvodu maximální amplitudy tlaku a výška elementů 20ti násobek vlnové délky.

Výsledný optimalizovaný profil svazku v horizontální a vertikální rovině s elektronickou fokusací do vzdálenosti 15 mm je znázorněn na obrázku 4.3.



Obr. 4.3: Rozložení akustického tlaku v horizontální a vertikální rovině,  $w = 0.9\lambda$ ,  $k = 0.1\lambda$ ,  $h = 20\lambda$ ,  $N = 20$ ,  $f_0 = 3$  MHz

Simulace postupného buzení měničů je realizována posunem prostoru před aktivním počtem prvků o vzdálenost bodů v diskretizovaném prostoru. Počet svazků je dán rozdílem celkového počtu elementů  $N_c$  a počtem aktivních  $N_a$  zvýšeným o jedna.



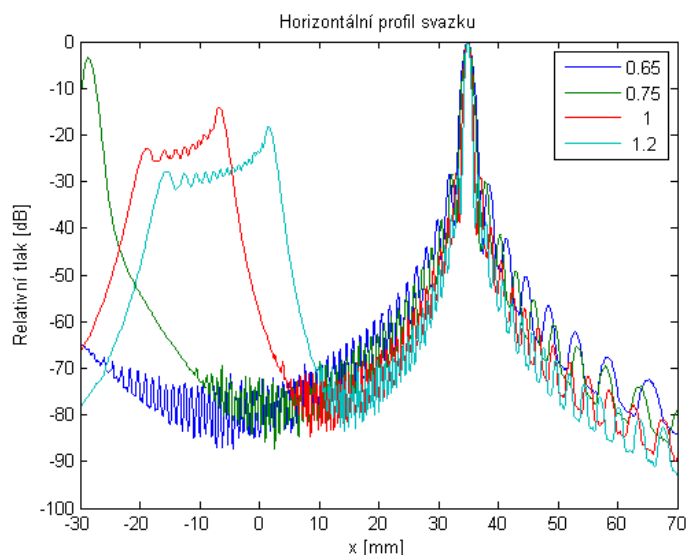
Obr. 4.4: Rozložení tlaku [Pa] v horizontální rovině,  $N_c=96$ ,  $N_a=20$ ,  $w=0,9\lambda$ ,  $h=20\lambda$

Na obr. 4.4 je uvedeno rozložení tlaku pro simulaci rozmítání svazku sondy s 96 elementy. Z toho plyne počet svazků 77 při 20 aktivních elementech.

### Optimalizace svazku fázově buzeného pole měničů

Postup návrhu a optimalizace fázově buzeného pole měničů byl obdobný jako v případě lineární sondy. Tyto sondy mají menší aperturu a široké pole pozorování je dosaženo vychylováním svazku časově posunutým buzením elementů. Úhel vychylování u tohoto typu sond nepřesahuje  $\pm 45^\circ$ . Při vychylování svazku dochází ke vzniku vedlejších laloků, které je třeba eliminovat vhodným návrhem.

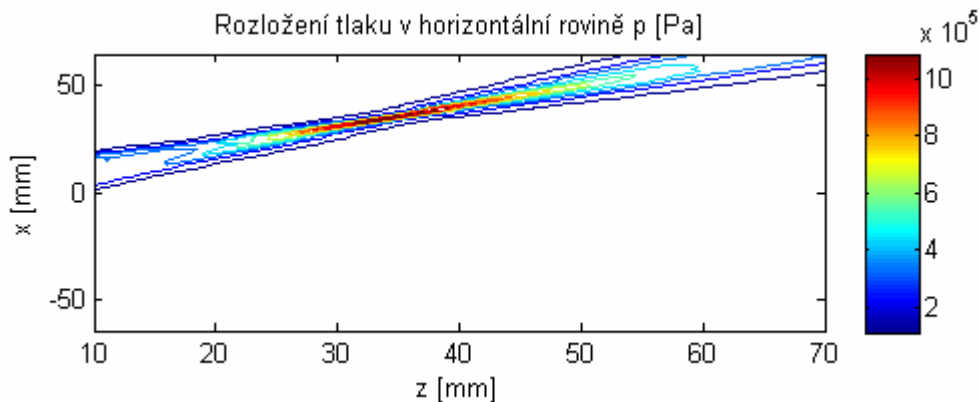
V simulaci byly použity obdobné hodnoty pro rychlost šíření, vzorkovací frekvenci, střední frekvenci buzení a počet period budícího signálu jako při optimalizaci lineární sondy. Bod, do kterého byl svazek zaostřován, je ve vzdálenosti 35mm od čela měniče a vychýlen ve směru x o 35mm od osy apertury, čili o  $45^\circ$ . Na obrázku 4.5 je zobrazen vliv počtu měničů na šířku svazku a velikost postranních laloků.



Obr. 4.5: Horizontální profil svazku s rozdílnou vzdáleností elementů  $k$ ,  $h = 20\lambda$ ,  $w = 0,2\lambda$ ,  $N = 96$

Při počtu 32 elementů je šířka svazku 4,9 mm, což je nedostatečné z hlediska rozlišovací schopnosti systému. Dále je zřejmé, že při nízkém počtu elementů nelze dosáhnout požadovaného vychýlení svazku. Zvýší-li se počet na 48 je šířka hlavního laloku 3,2 mm, ale při 96 segmentech je již 1,5 mm. Také postranní laloky jsou pod hodnotou -30 dB.





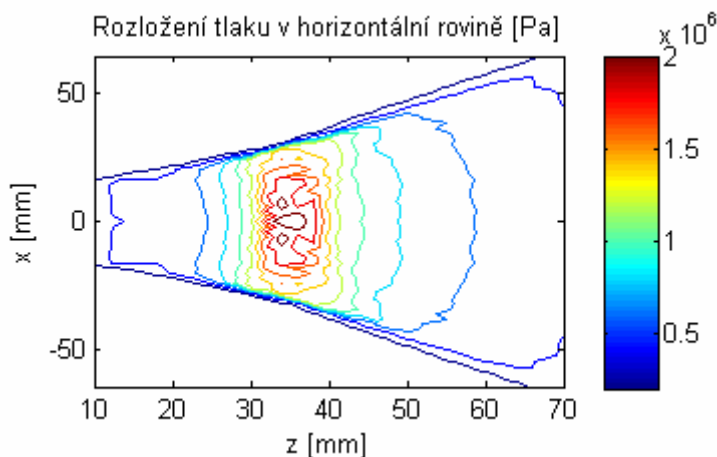
Obr. 4.6: Zobrazení vychýleného svazku fázově buzené řady měničů v horizontální rovině

Jak bylo ukázáno v předchozí optimalizaci lineární sondy, šířka i výška segmentů má minimální vliv na šířku svazku a velikost postranních laloků. Jejich vliv se neprojevuje ani při vychýlení svazku. Podstatný je vliv vzdálenosti segmentů. Je-li rozteč elementů menší než polovina vlnové délky nevznikají vedlejší laloky a je ovlivňována zejména šířka hlavního laloku. Nicméně pokud je rozteč elementů větší, dochází k zužování hlavního laloku, ale objevují se vedlejší laloky, jejichž velikost dosahuje téměř velikosti hlavního, viz obr. 4.5. Šířka vychýleného svazku pro  $k = 0,5\lambda$  je 2,4 mm a při 0,65 násobku  $\lambda$  je 1,6 mm.

Na základě výsledků optimalizace bylo zjištěno, že nastavení pro fázově buzená pole s vychylováním  $\pm 45^\circ$  je závislé na počtu elementů a jejich vzdálenosti. S ohledem na šířku svazku a redukci vedlejších laloků je vhodný počet segmentů více než 64 a jejich rozteč menší než  $0,65\lambda$ , přičemž zvyšováním počtu elementů nedochází k eliminaci vedlejších laloků, ale k redukci postranních a k zúžení šířky hlavního laloku. Šířka hlavního laloku bez vychýlení svazku je pro  $k=0,5\lambda$  rovna 0,6 mm.

## Simulace rozmítání svazku fázově buzenou řadou měničů

Princip časového zpoždění jednotlivých elementů byl také aplikován při modelování fázově buzených sond. Na obr.4.7 je znázorněno rozložení maximálního tlaku v horizontální rovině s 80ti vyzařovanými svazky.



Obr. 4.7: Simulace rozmítání svazku fázově buzené sondy

## 5 MODELOVÁ STUDIE OTEPLENÍ PLODU

Při aplikaci ultrazvuku na biologický systém prochází uzv vlnění zcela odlišnými prostředími jako jsou např. kůže, tuková tkáň, sval, kost aj. Každá z těchto tkání vykazuje jinou závislost útlumu uzv na frekvenci a teplotě. Teoreticky odvozená oteplení tkání pro daná akustická pole a klinické aplikace jsou vynikajícím vodítkem při stanovení možných rizik. Model jednoduchého biologického systému a oteplení jeho tkání vychází z modelování ultrazvukových polí ve vrstveném prostředí. Výpočty jsou založené na třírozměrné distribuci časově průměrných intenzit generovaných soustavami měničů. Pro modelování jsou rozhraní jsou uvažována jako bezodrazová, čili nedochází ani ke vzniku stojatého vlnění.

Model biologického systému a oteplení jeho tkání vychází z modelování ultrazvukových polí v jednoduchém homogenním prostředí. V modelu je možné nastavit úroveň absorpce ultrazvuku ve tkáni jako příslušnou poměrovou složku hodnoty útlumu. V důsledku absorpce energie ultrazvukového vlnění dochází ve tkáni k lokálnímu zvýšení teploty, které je nejvýraznější na rozhraní dvou prostředí s různými akustickými impedancemi. S ohledem na absorpci uzv vlnění a perfuzi ve tkáních, přenos tepla vedením a prostorová distribuce oteplení v ozvučované tkáni může být popsána rovnicemi, [13], [39].

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \nabla^2 T - \frac{\Delta T}{\tau} + \frac{q_v}{c_v}, \quad (8)$$

kde  $\kappa$  je tepelná difuzivita,  $\Delta T$  rozdíl teplot oproti teplotě původní,  $\tau$  časová konstanta perfuze,  $q_v$  je množství tepla indukované absorpcí akustické energie v jednotce objemu a  $c_v$  je měrná tepelná kapacita v jednotce objemu. Rovnici (8) Nyborg analyticky vyjádřil adaptací Greenovy funkce a definoval nárůst teploty  $\Delta T$  ve vzdálenosti  $r$  od zdroje o elementárním objemu  $dV$ , jenž způsobuje ohřev po dobu  $t$ , [35]:

$$\Delta T = \frac{C}{r} \{E[2 - \operatorname{erfc}(t^* - R)] + E^{-1} \operatorname{erfc}(t^* + R)\}, \quad (9)$$

přičemž příslušné proměnné rovnice jsou vyjádřeny následujícími vztahy:

$$C = \frac{q_v dV}{8\pi K}, \quad (10)$$

$$E = e^{-\frac{r}{L}}, \quad (11)$$

$$L = \sqrt{\kappa\tau}, \quad (12)$$

$$t^* = \sqrt{\frac{t}{\tau}}, \quad (13)$$

$$R = \frac{r}{\sqrt{4\kappa t}}, \quad (14)$$

$$\tau = \frac{\rho_b c_v}{w c_{vb}}. \quad (15)$$

Výraz *erfc* znamená komplementární chybovou funkci – „error function“, která je používána při řešení parciálních diferenciálních rovnic. Veličina *L* je tzv. délka perfuze, vzdálenost, na které dochází k vyrovnání teploty – *equilibriu*, a  $\tau$  je časová konstanta perfuze, kterou určuje hustota krve  $\rho_b$ , míra perfuze krve *w* a měrná tepelná kapacita krve  $c_{vb}$ , [35].

Protože je perioda opakování generovaných impulsů akustického pole mnohem nižší než tepelné časové konstanty, které se uplatňují při přenosu tepla, intenzita akustického pole je určena časově průměrnou integrací příspěvků energie v bodě prostoru. Jednotkový objem, v němž se absorbuje část akustické energie se stává bodovým zdrojem tepla. Tuto část transformované energie lze vyjádřit jako

$$q_v = \mu I, \quad (16)$$

kde  $\mu$  je výkonový absorpční koeficient útlumu vyjádřený v Np/m resp. Np/cm a *I* je prostorově špičková, časově průměrná intenzita ultrazvuku. Za pomoci lineární rovnice je tedy možné určit příspěvek oteplení v libovolném bodu prostoru od elementárních zdrojů tepla  $q_v \cdot dV$  v celém ozvučovaném objemu a řešení soustavy v trojrozměrném prostoru je dáno superpozicí těchto příspěvků oteplení.

## Čtyřvrstvý model ozvučované abdominální oblasti v prenatalním vyšetření

Pro simulaci oteplení byl použit třírozměrný vrstvený model. Prostor modelu je rozdělen na čtyři rovinné vrstvy představující abdominální oblast, kterou se šíří ultrazvukové vlnění při prenatalním vyšetření těhotné matky. Prostorové rozložení těchto tkání přibližně odpovídá rozložení ve skutečném biologickém systému, [38]. Vrstvy simulují mateřskou tkáň, plodovou vodu, kostní tkáň plodu a mozkovou tkáň plodu. Model představuje rozvrstvení při vyšetření v těhotenství ve druhém nebo třetím trimestru.

Tab. 5.1 Parametry tkání čtyřvrstvého modelu, [37]

	útlum ultrazvuku [dB.cm <sup>-1</sup> .MHz <sup>-1</sup> ]	rychlost šíření uzv [m.s <sup>-1</sup> ]	hustota tkáně [kg.m <sup>3</sup> ]	tepelná kapacita [J.kg <sup>-1</sup> .°C <sup>-1</sup> ]	tepelná vodivost [W.m. <sup>-1</sup> °C <sup>-1</sup> ]	tloušťka vrstvy [cm]
Mateřská tkáň	0,4	1540	1000	3500	0,5	3-7
Měkká tkáň	0,8	1600	1000	3300	0,45	0,3
Kostní tkáň	4	2300	1500	2500	0,4	0,5
Mozková tkáň	0,5	1500	1060	3300	0,55	1,2

Doporučovaná maximální časově průměrná a prostorově špičková hodnota intenzity uzv  $I_{SPTA0.3}$  je  $720 \text{ mW.cm}^{-2}$ . Tato velikost je maximální doporučenou hodnotou pro homogenní médium s akustickým útlumem  $0,3 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$  a měla by všeobecně představovat nejméně příznivý případ ozvučení, [36]. V simulacích byla tedy za stejných podmínek buzení určena prostorová rozložení intenzity uzv v homogenním prostředí s tímto útlumem a ve vrstveném modelu. Poměr maximálních intenzit určuje přepočítávací koeficient. Maximální hodnota intenzity v homogenním prostředí byla normována na velikost  $720 \text{ mW.cm}^{-2}$  a součinem s přepočtovým koeficientem, byly určeny reálné hodnoty intenzity ve vrstveném modelu.

## 5.1 MODELOVÁNÍ NÁRŮSTU OTEPLENÍ VE TKÁŇOVÉM MODELU – VLASTNÍ ŘEŠENÍ

Pro model jednoduchého biologického systému byly vypočítány simulace ohřevu lineární a fázově buzenou řadou měničů. Modelovány byly různé parametry těchto řad, jako jsou počet měničů, pracovní frekvence a změna fokusované vzdálenosti.

Tloušťka mateřské tkáně v modelu byla simulována ve dvou variantách 30 a 50 mm a rozměry zkoumaného prostoru modelu jsou  $88 \text{ mm} \times 20 \text{ mm} \times 70 \text{ mm}$  a  $88 \text{ mm} \times 20 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ . Rozměry v horizontální a vertikální rovině jsou zvoleny vzhledem ke geometrii generovaného pole pro simulované typy ultrazvukových sond. Během výpočtu je uvažována stacionární pozice ultrazvukové sondy po dobu 20 min, která je uváděna jako průměrná doba ozvučování během prenatalního vyšetření, [52]. V modelu je uvažována pouze část útlumu způsobená absorpcí, tedy 80 % celkové hodnoty útlumu.

### Okrajové podmínky a diskretizace prostoru

V tomto modelu jsme se soustředili na oteplení vyvolané přeměnou ultrazvukové energie na tepelnou a není uvažován další ohřev tkáně vlivem zahřívání samotných měničů ultrazvukové sondy, ke kterému dochází ztrátami v piezoelektrickém materiálu. Odrazy na rozhraní akustických impedancí nejsou započítávány. S ohledem na výpočetní náročnost a přesnost simulace bylo zjištěno, že dostačující velikost objemového elementu je  $1 \text{ mm}^3$ . Řešení rovnice (9) je pro homogenní médium, proto výpočty vedení tepla jsou započítávány s průměrnými hodnotami pro měkkou tkáň z tabulky 5.1. Délka perfuze je započítána o velikosti 1,6 cm, což odpovídá hodnotě málo prokrvované tkáně, tuk, sval v nečinnosti, [53]. Z hlediska akustických vlastností pro určení intenzity uzv a absorpce energie jsou parametry jednotlivých vrstev započítávány dle tab. 5.1. Tkáň je uvažována také za rozměry modelu a šíření tepla je tedy obdobné jako v modelu. Parametry simulací byly nastaveny tak, aby postihovaly nejméně příznivou situaci ozvučování diagnostickými sondami v průběhu prenatalního vyšetření.

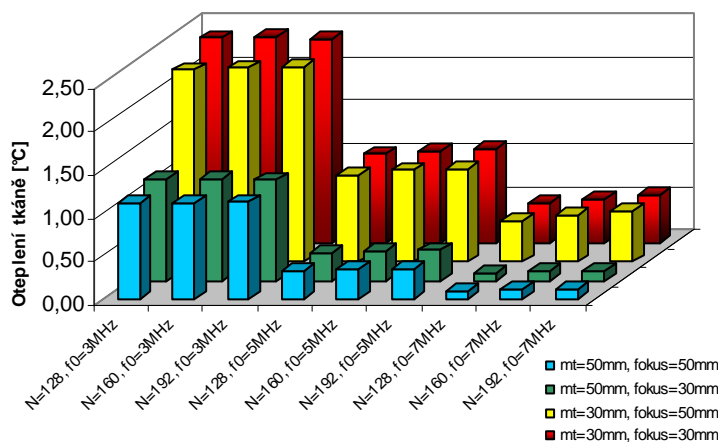
Programová vybavení pro simulaci šíření uzv vlnění 3D modelem a simulaci oteplení byla vytvořena v programovacím prostředí Matlab. Aplikace sestává ze dvou modulů, které slouží pro simulaci impulsní odezvy piezoelektrických měničů a k modelování generovaného pole v třírozměrném prostoru. Modelováno bylo vyzařování lineárních a fázově buzených řad měničů.

## 5.2 VÝSLEDKY MODELOVÁNÍ OTEPLENÍ VE TKÁŇOVÉM MODELU

Modelováním bylo zjištěno, že při ozvučování modelu lineární řadou měničů je oblast nejvyššího ohřevu na rozhraní měkké tkáně a kosti. Sondy s větším celkovým počtem elementů způsobují vyšší oteplení, ačkoliv rozdíl je v řádu desetin stupně. Při vyšších frekvencích dochází k

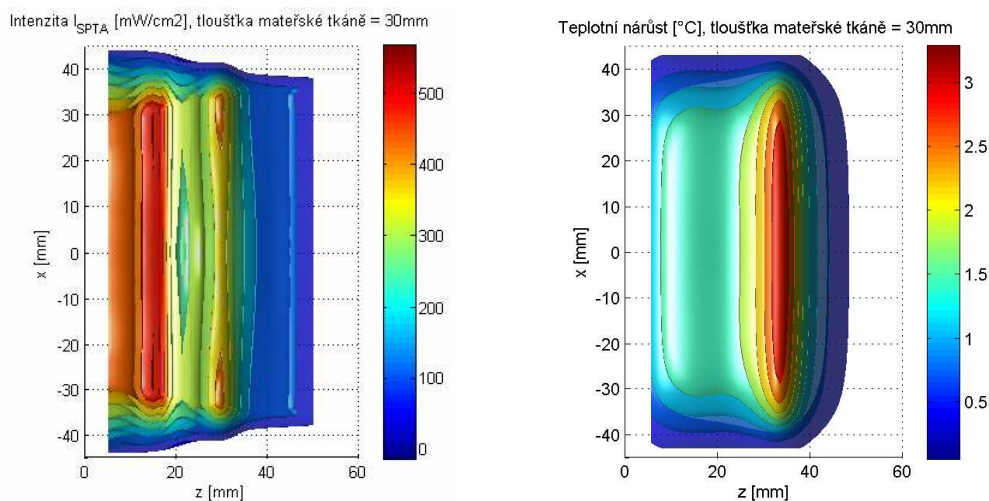
většímu ztlumení uzv vlnění a oblast maximálního oteplení se projevuje blíž k čelu sondy. Vlivem nižší absorpce uzv v mateřské tkáni je i absolutní hodnota oteplení menší.

Důsledkem těchto jevů je menší ohřev na přechodu kosti a mozkové tkáně. Řez horizontální rovinou třírozměrného zobrazení intenzity uzv a oteplení v modelu v případě největšího oteplení jsou uvedeny na obrázku 5.2.



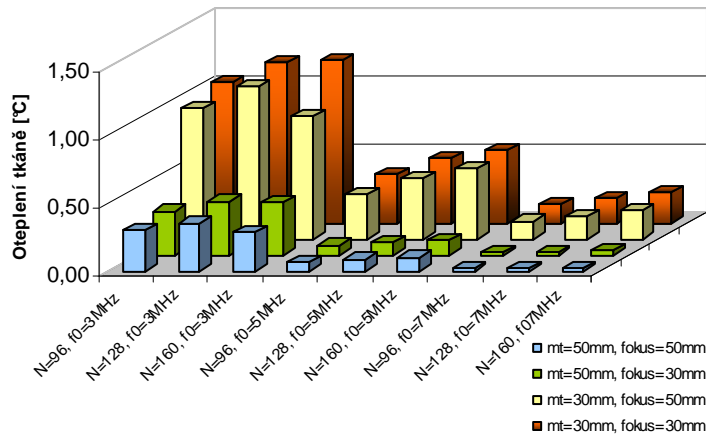
Obr. 5.1: Oteplení na rozhraní kost-mozková tkáň v ose sondy při ozvučování lineární řadou měničů

S menší vzdáleností kosti od čela sondy je v ní absorbováno vyšší množství energie a hodnota oteplení je také vyšší. Při tloušťce mateřské tkáně 30 mm bylo zjištěno nejvyšší oteplení o 3,6°C ve vrstvě kosti s nastavenou vzdáleností ohniska svazku do 30 mm. Na rozhraní s tkání mozku byla vypočítána hodnota 2,4°C (červeně v obr.5.1) a posunutím ohniska svazku do vzdálenosti 50 mm je nárůst oteplení 2,2°C (žlutě v obr.5.1). V případě, že je tloušťka mateřské tkáně 50 mm dochází k menšímu ohřevu na sledovaném rozhraní a fokusace svazku do 30 mm, v grafu zeleně, nebo 50 mm, v grafu modře, hodnoty oteplení ovlivňuje v řádu setin stupně Celsia.



Obr. 5.2: Lineární řada měničů: Znázornění třírozměrného rozložení a) intenzity ultrazvuku, b) teplotního nárůstu, v horizontálním řezu tkáňovým modelem. Elektronická fokusace = 50 mm, tloušťka mateřské tkáně = 30 mm,  $N = 192$ ,  $f_0 = 3$  MHz.

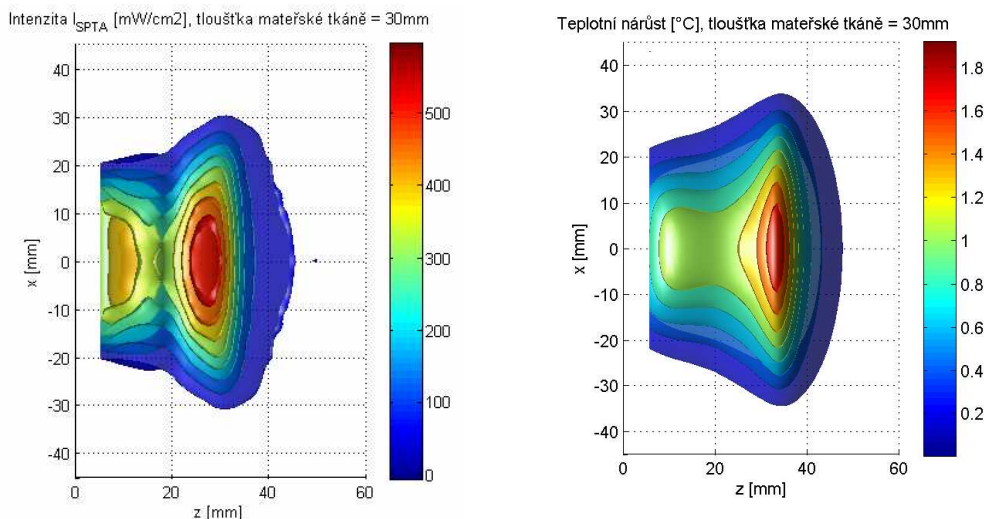
Fázově buzená řada měničů způsobuje menší ohřev než lineární řada měničů, což je dáno větším rozptýlením uzv pole. Prostorově špičková, časově průměrná intenzita uzv je definována jako časový integrál energetických příspěvků v daném bodě. Při rozptýlení svazku fázovým buzením tak dochází k největší sumaci energie v blízkosti čela sondy. S rostoucí vzdáleností dochází k většímu rozptýlení energie. Proto na rozhraní kosti a mozkové tkáně není hodnota intenzity tak vysoká jako v případě lineární sondy, u které je osa generovaných svazků rovnoběžná. Nejvyšší hodnota v modelu byla 1,9°C při tloušťce mateřské tkáně a fokusaci do 30 mm.



Obr. 5.3: Oteplení na rozhraní kost-mozková tkáň v ose svazku při ozvučování fázově buzenou řadou měničů

V grafu na obrázku 5.3 jsou patrné nižší hodnoty oteplení při větší vzdálenosti kostní tkáně od čela sondy. Počet elementů sondy se projevuje výrazněji než u lineární sondy, což také souvisí s principem buzení a integrací energie v čase. Na obrázku 5.4 je znázorněno rozložení intenzity uzv fázově buzené řady měničů.

Při reálném vyšetření vnitřních orgánů plodu, např. srdce, mohou nastat dva případy umístění sondy vůči poloze plodu. Prvním je, že svazek je zaostřen na vyšetřovaný orgán, který se nachází ve vzdálenosti před kostní tkání, čili blíže k čelu sondy. Druhou variantou je, že svazek prochází nejprve osifikující tkání (dlouhá kost, nebo lebeční) a teprve pak vyšetřovaným orgánem. V modelu jsou tyto situace simulovány při fokusaci do vzdálenosti 30 mm a tloušťkou mat. tkáně 50 mm – v grafu zeleně; a druhá varianta vystižena při fokusaci 50 mm a tloušťce mat. tkáně 30 mm – v grafu žlutě.



Obr. 5.4: Fázově buzená řada měničů: Znárodnění třírozměrného rozložení a) intenzity ultrazvuku, b) teplotního nárůstu, v horizontálním řezu tkáňovým modelem. Elektronická fokusace = 50 mm, tloušťka mateřské tkáně = 30 mm,  $N = 160$ ,  $f_0 = 3$  MHz.

Ze simulovaných hodnot vyplývá, že při vyšetřování orgánu skrze kost může při různých vzdálenostech docházet k oteplení o  $2,2^{\circ}\text{C}$  oproti  $1,2^{\circ}\text{C}$  při použití lineární sondy. U fázově buzené sondy jsou to maximální hodnoty  $1,2$  a  $0,4^{\circ}\text{C}$  na rozhraní kosti a měkké tkáně. Vyšetřování měkké tkáně plodu (srdce, vnitřní orgány) je proto vhodnější provádět v oblasti, ve které je svazek fokusován nejprve na daný objekt zájmu a teprve poté prochází osifikující tkání. Tím nejen nedochází k zeslabení signálu, ale lze výrazně omezit vliv negativních účinků zvýšené teploty na citlivé buňky např. kmenové, které se podílí na vývoji mozku, dlouhých kostí, krvetvorbě, angiogenezi apod. Toto doporučení platí pro všechny frekvence a velikosti apertury.

Vzhledem k tomu, že konvexní sonda pracuje na podobném principu buzení jako lineární, lze předpokládat, že nejvyšší časově průměrná hodnota intenzity ve tkáni je lokalizována dále od čela sondy. Tudíž nedochází k největšímu energetickému součtu v blízkosti čela sondy jako u fázově buzené řady měničů a při normování  $I_{\text{SPTA}0,3}$  na  $720 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$  lze očekávat podobné hodnoty oteplení tkáně. Z hlediska ohřevu tkáně plodu při prenatálním vyšetření je tedy nejbezpečnější použití fázově buzené řady měničů s ohledem na doporučení norem.

Programové vybavení pro simulace oteplení je v současné době rozšiřováno také pro modelování oteplení způsobené ozvučováním tkáně se systémy 1,5D a 2D polí měničů, které jsou v současnosti také jedním z řešených témat bezpečného použití ultrazvukových systémů v lékařství, [16].

## 6 EXPERIMENTÁLNÍ OVĚŘENÍ MODELOVÝCH STUDIÍ

Pro ověření teoretických předpokladů a modelové studie bylo vyzařování uzv sond měřeno pomocí unikátního uzv měřicího systému, jenž byl realizován za podpory grantu GAČR č. 102/00/0936: “Modelová studie vyzařování ultrazvukových sond.”. Jednotlivé funkční bloky systému tvoří: ultrazvuková měřicí vana, hydrofon s předzesilovačem signálu, systém pro nastavení polohy hydrofonu, centrální řídicí a měřicí jednotka, digitální osciloskop, programové prostředky pro presentaci výsledků a archivaci dat. Ultrazvukovým měřicím systémem bylo experimentálně proměřeno několik ultrazvukových diagnostických systémů, [19, 42]. Pro srovnání simulace vyzařování sond byly vybrány:

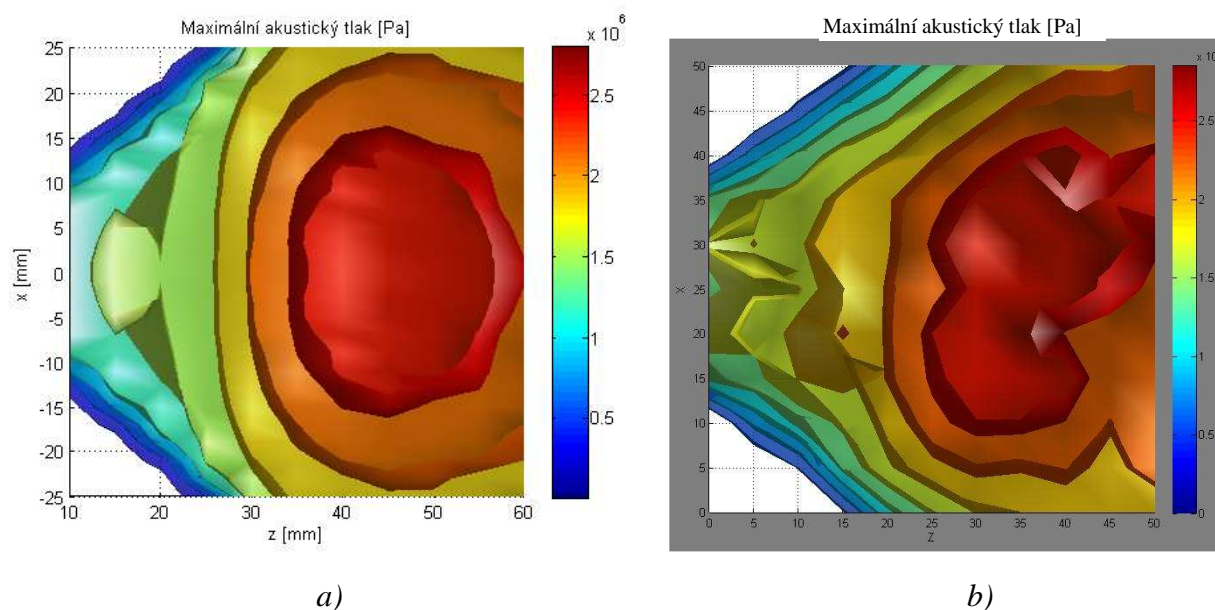
- ATL Ultramark4 – Access C scanhead – 3 MHz sonda s kývacím měničem,
- Sonosite 180 Plus – L38/10-5 širokopásmová lineární sonda,
- GE Vingmed SystemFive – FPA 2.5MHz sonda s fázově buzeným polem měničů.

## 6.1 OVĚŘENÍ SIMULACÍ

Srovnáním naměřených časových průběhů se simulovanými byly určeny piezoelektrické měniče dané sondy a typ buzení. Pro vykreslení dat v třírozměrném prostoru bylo nejvhodnější vizualizovat uzv pole pomocí isoploch, popř. isokřivek. Tím je získána představa o rozložení tlaku a intenzity v měřené oblasti, [20]. Pro konkrétnější posouzení vyzařovacího diagramu měniče je možné zobrazit naměřená data v požadované rovině. To je reprezentováno rozložením v podélném nebo příčném osovém řezu. Měření a simulace zahrnovaly koncepčně jednoduchou sondu s elementárním kruhovým měničem, lineární a fázově buzenou řadu měničů.

Koncepčně nejjednodušší sonda ATL je tvořena kruhovým měničem o průměru 12,7 mm s konkávně zakřivenou plochou. Z porovnání průběhu tlaků bylo zjištěno, že průběh odpovídá piezoelektrickému materiálu PZT-5A. Simulované a naměřené akustického pole jsou srovnatelné nejen z hlediska velikosti amplitudy tlaku a intenzity, ale také distribuce v 3D prostoru.

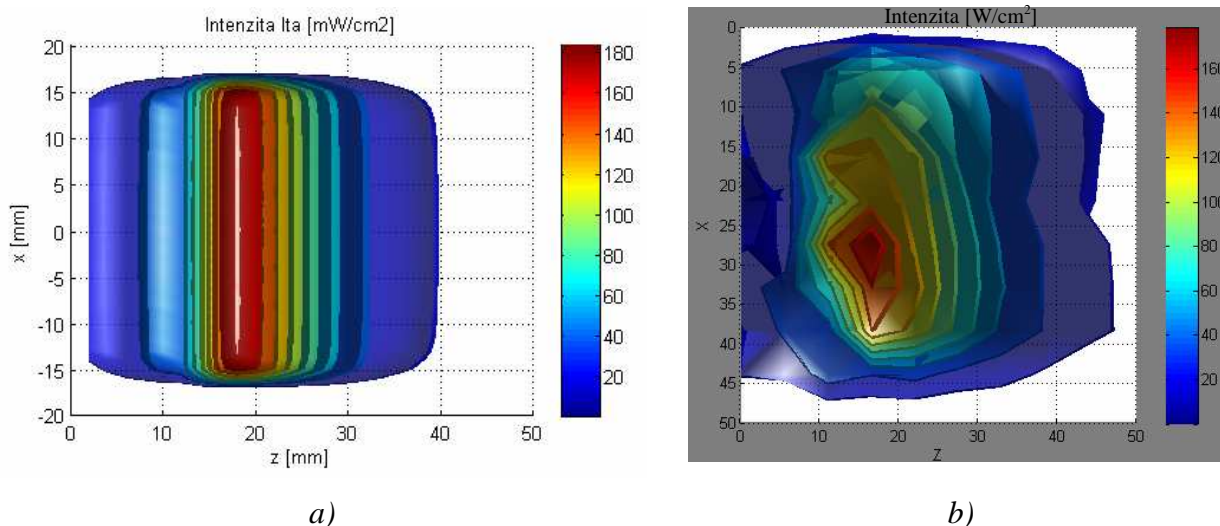
Simulace lineární a fázově buzené sondy byla provedena na základě optimalizace rozměrů. Řada fázově buzené sondy byla simulována s 96 elementy, vzájemnou roztečí  $0,5\lambda$  a výškou elementů  $20\lambda$ . Fázově buzená sonda FPA 2.5MHz generuje v B-módu impulsy o nejvyšší nastavitelné frekvenci 2,3 MHz a průběh odpovídá simulaci s piezoelektrickým materiálem Pz21. Měřené akustické pole bylo ve vzdálenosti 1 cm od čela sondy. Výsledná naměřená a simulovaná rozložení akustického tlaku jsou srovnatelná a uvedena na obr. 6.7. Rozdíl v krajních pozicích vychýleného uzv svazku je pravděpodobně způsoben odlišnou dynamikou elektronického buzení měničů. Výška i rozevření akustického pole jsou shodné. Ověření simulací lineární sondy bylo provedeno měřením širokopásmové lineární sondy L38/10-5 systému Sonosite 180 Plus. Při simulaci byla nastavena frekvence buzení akustického tlaku stejná jako naměřená 5 MHz a pro simulaci byl použit piezoelektrický materiál Pz21, který měl nejbližší průběh tlaku v bodě při nastavení střední frekvence na 7 MHz s akustickým přizpůsobením. Počet elementů v řadě byl 128. Fokusace do vzdálenosti 20 mm.



Obr. 6.1: Distribuce akustického tlaku fázově buzené sondy 2.5MHz: a) simulace, b) měření.



Opakovací frekvence impulsů byla 5 kHz v B-módu. Naměřené a simulované rozložení intenzity uzv, viz obr. 6.2, je v přijatelné shodě. Rozdíly tvaru fokální zóny mohou být způsobeny odchylkou v dynamice elektronického buzení elementů, počtu současně buzených elementů ve středu sondy a na okrajích. Šířka a výška měřeného pole je však ve shodě se simulací, což potvrzuje správnost optimalizace řady měničů. Naměřené a simulované průběhy tlaků jsou uvedeny v příloze I.

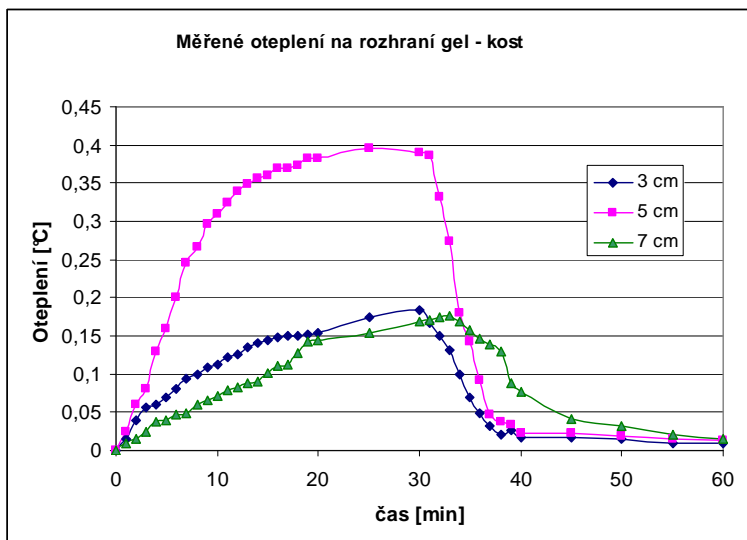


Obr. 6.2: Distribuce intenzity uzv 5 MHz lineární sondy zobrazená pomocí isoploch: a) simulace, b) měření.

Simulace lineární a fázově buzené sondy byla provedena na základě optimalizace rozměrů. Uzv pole byla modelována v 3D prostoru a výsledná rozložení odpovídají naměřeným distribucím a velikostem tlaku a intenzit. Na základě výsledků lze říci, že použité algoritmy pro matematické modely poskytují správné výsledky.

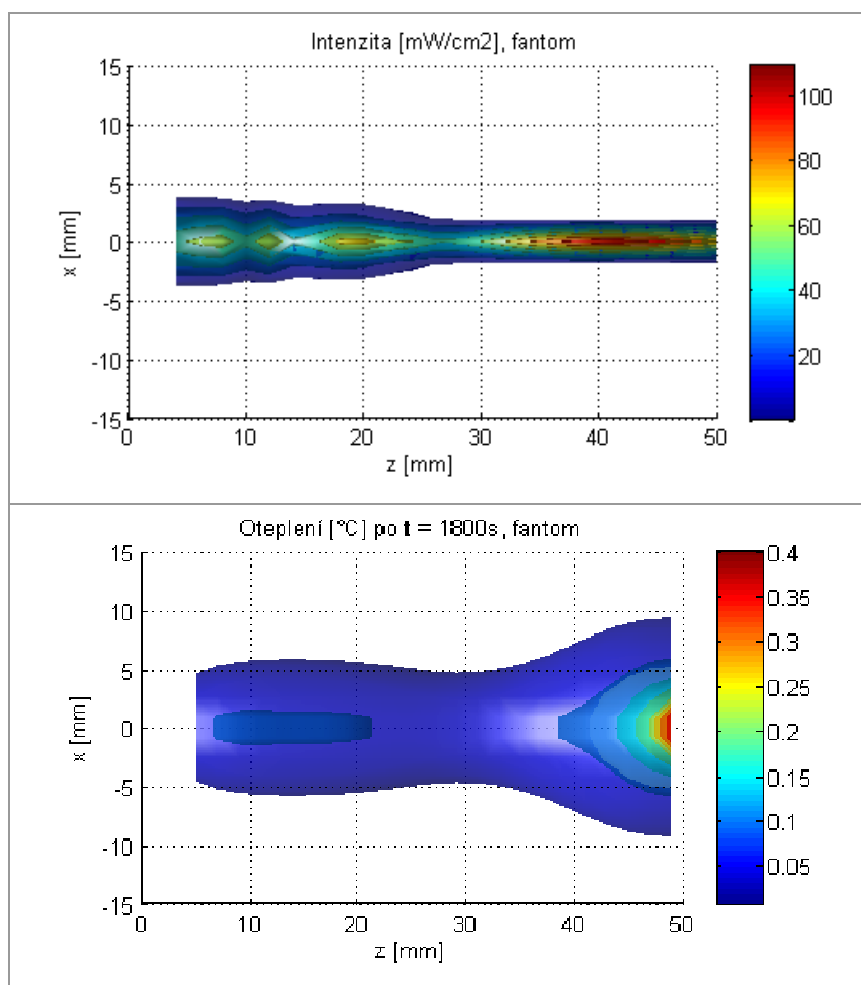
## 6.2 TKÁŇOVÝ FANTOM

S ohledem na široké uplatnění byl na zakázku navržen a objednan tkáňový fantom, který byl koncipován pro víceúčelové využití v experimentálních studiích šíření uzv vlnění. Součástí fantomu je kost s předvrtanými otvory pro teplotní čidla. Měření nárůstu teploty bylo na rozhraní gelu a kosti realizováno kalibrovaným perličkovým termistorem NR506 zapojeným do obvodu s můstkovým zapojením. Srovnání simulovaných oteplení a měření bylo provedeno za použití fázově buzené sondy, která byla buzena v impulsním doplerovském režimu. Svazek byl fokusován do 3 různých vzdáleností. Doba měření a simulovaného oteplení byla 30 minut. Naměřené hodnoty jsou uvedeny na obrázku 6.3.



Obr. 6.3: Výsledky měření oteplení na rozhraní kosti a gelu měřené na tkáňovém fantomu

Parametry sondy byly shodné jako při měření v B-módu fázově buzené sondy. Simulované a měřené hodnoty jsou srovnatelné a výsledky jsou považovány za dostatečné z hlediska ověření modelování akustického tlaku, intenzity uzv a oteplení.



Obr. 6.4: Simulace oteplení ve tkáňovém fantomu při fokusaci do vzdálenosti 50 mm

## 7 STUDIUM ÚČINKŮ ULTRAZVUKU NA LIDSKÉ EMBRYONÁLNÍ KMENOVÉ BUŇKY

Izolované buňky a tkáňové kultury představují excelentní experimentální model pro hodnocení negativních vlivů. Přímé účinky ultrazvuku jsou vyvolány mechanickým působením na strukturu buněk a nepřímé jsou způsobeny fyzikálně chemickými změnami v médiu, které buňky obklopuje. Výhodou systému *in vitro* je, že buňky nejsou ovlivňovány dalšími faktory, které působí v orgánech, případně celém organismu, [15]. Buňky vyvíjejícího se embrya jsou velmi citlivé na změny prostředí a vliv ultrazvuku může svými mechanickými a tepelnými účinky způsobit změny v chování buněk a tím případně poškození plodu.

Pro vyhodnocení účinků ultrazvuku na lidské embryonální kmenové buňky byly systematicky zvoleny analýzy množení buněk (proliferace), životaschopnosti (viability), specializace (diferenciace) do tří typů zárodečných vrstev, uchování kmenového stavu (pluripotence) a mechanických účinků ultrazvuku na permeabilitu buněčné membrány - sonoporaci.

K experimentální práci byl navržen a zkonstruován systém pro ozvučování buněčné kultury se stabilizovanou teplotou. Pro ozvučování byl použit diagnostický systém ATL Ultramark4. Analýzy byly provedeny na úrovni proteinů a mRNA. Podrobné postupy a dosažené výsledky jsou uvedeny v plné verzi disertační práce.

## 8 ZÁVĚR

V této práci byl vytvořen model oteplení mateřské a plodové tkáně při prenatalním ultrasonografickém vyšetření. Platnost tohoto modelu byla s úspěchem ověřena experimentálním měřením několika typů sond. Byly modelovány rozdílné situace ozvučování plodu z hlediska prostorové orientace a z výsledků této práce byla odvozena doporučení pro ultrazvukovou diagnostiku v těhotenství.

Programové vybavení pro simulaci přenosové charakteristiky, impulsní odezvy a elektrické impedance piezoelektrických měničů bylo realizováno na základě analytických modelů dle Masonova, resp. KLM náhradního elektromechanického schématu. Součástí programu je databáze sedmi piezoelektrických měničů, z nichž pět je určeno pro použití v lékařských diagnostických uzv systémech. V modelu je uvažováno také dvojvrstvé akustické a elektrické přizpůsobení měničů. Největší šířka pásma byla zjištěna u piezoelektrického materiálu PVDF, avšak velikost amplitudy přenosu na rezonanční frekvenci je několikanásobně menší v porovnání s jinými materiály. Nejlepší vlastnosti z hlediska přenosových parametrů mají ferroelektrické materiály Pz21 a Pz29. Průběhy akustického tlaku byly porovnány s reálným měřením diagnostických sond a bylo zjištěno, že odpovídají materiálu Pz21 pro řady měničů, příp. PZT5A, který je používán u mechanicky vychylované sondy.

Impulsní odezvy jsou využity pro modelování uzv pole v 3D prostoru. Pro tyto účely bylo vytvořeno programové vybavení k simulaci řady piezoelektrických elementů, která vytváří akustické pole s možností fokusace a vychylování svazku v útlumovém prostředí. Pomocí těchto simulací jsou charakterizovány základní principy buzení reálných diagnostických sond. Vyzařování soustavy měničů je komplexní problematika a proto byla nezbytná optimalizace rozměrů a počtu elementů vzhledem k frekvenci buzení a vzdálenosti ohniska. Dále bylo optimalizováno také zakřivení plochy měničů a poloměr akustické čočky. Hodnocenými parametry

byly šířka a tvar hlavního laloku akustického tlaku ve třech směrech, velikost postranních a vedlejších laloků a rovnoměrnost rozložení uzv pole.

Vhodná vzdálenost elementů je volena tak, aby šířka hlavního laloku byla co nejužší bez vedlejších laloků. Pozice hlavního a postranních laloků jsou nezávislé na šířce elementů, avšak velikost akustického tlaku a relativní amplituda postranních laloků se změnou šířky liší. Výška elementů neovlivňuje šířku hlavního laloku v horizontální směru, má však výrazný vliv na profil svazku ve směru vertikálním. V tomto směru je tvar svazku korigován akustickou čočkou a zakřivením plochy měničů.

Na základě těchto optimalizací bylo simulováno rozložení intenzity uzv v třírozměrném prostoru generované lineárními a fázově buzenými řadami měničů. Maximální intenzita v útlumovém homogenním prostředí byla normalizována na doporučenou limitní hodnotu prostorově špičkové, časově průměrné intenzity ultrazvuku dle doporučení současných mezinárodních norem pro ultrazvukové diagnostické a monitorovací přístroje. Za stejných podmínek buzení bylo modelováno rozložení intenzity uzv ve 3D vrstveném tkáňovém modelu. Tento model umožňuje určit oteplení mateřské tkáně a plodu ve druhém až třetím trimestru těhotenství za limitních podmínek při prenatálním vyšetření. Byl započítán také vliv kondukce a perfuze.

Nejvyšší hodnota oteplení zjištěná modelováním byla 3,6°C ve vrstvě kostní tkáně a 2,4°C na rozhraní kost-mozková tkáň při stejných podmínkách ozvučování. Tato hodnota se nachází pod kritickou hranicí 4°C a teplota ve tkáni tedy nepřesahuje 41°C, při níž dochází k denaturaci proteinů. Nad tuto hodnotu mohou být poškozeny tkáně dospělého jedince. Pro embryonální tkáň však rozmezí 39,5°C až 41°C představuje rizikovou oblast. Je tedy zřejmé, že současné diagnostické sondy, které přestože odpovídají doporučeným limitním hodnotám prostorově špičkové, časově průměrné intenzity uzv, mohou způsobovat ohřev tkání plodu nad bezpečnou hodnotu. Jedná se zejména o rozhraní měkkých a mineralizujících tkání. Simulace postihují limitní případy s použitím dopplerovského režimu a s odkazem na doporučení Evropské komise pro bezpečnost ultrazvuku je třeba dbát zvláštní opatrnosti při použití dopplerovské techniky v porodnictví.

Vyšetřování měkké tkáně plodu (srdce, vnitřní orgány) je vhodnější provádět v oblasti, ve které je svazek fokusován nejprve na daný objekt zájmu a teprve poté prochází osifikující tkání. Tím lze výrazně omezit nejen zeslabení signálu, ale zejména vliv negativních účinků zvýšené teploty na citlivé buňky např. kmenové, které se podílí na vývoji mozku, dlouhých kostí, krevtvořbě, angiogenezi apod. Na základě lokalizace maximálního ohřevu v blízkosti sondy lze doporučit, aby při vyšetřování s použitím dopplerovského režimu bylo dbáno na nejzazší umístění sondy od osifikující tkáně. Toto platí pro všechny frekvence a rozměry apertury.

Experimentální ověření modelů akustických polí bylo realizováno pomocí unikátního měřicího ultrazvukového systému. Pro tento systém bylo rozšířeno ovládání posunu hydrofonu ve 3D prostoru a bylo vytvořeno programové vybavení pro zpracování naměřených dat ve 3D, 2D, 1D zobrazení. Třírozměrné vizualizace ultrazvukového pole byly sledovány více komplexněji pro posouzení ultrazvukových map a umožnily tak získat celkový pohled na jeho rozložení. Naměřené hodnoty lékařských diagnostických sond byly porovnány s výsledky simulací a shody bylo dosaženo nejen pro časové průběhy tlaku, jeho velikosti a rozložení, ale také pro hodnoty časově průměrné intenzity uzv v 3D prostoru.

Ověření oteplení bylo provedeno na pomoci fantomu biologické tkáně s kostí. Fantom byl koncipován s ohledem na víceúčelové využití v experimentálních studiích šíření uzv vlnění. Na rozhraní gelu a kosti byl naměřen tepelný nárůst kalibrovaným teplotním čidlem zapojeným do obvodu s můstkovým zapojením vlastní konstrukce. Pro měření byla použita fázově buzená sonda FPA 2.5 MHz pracující v impulsním dopplerovském režimu. Hodnoty, které byly naměřeny byly

srovnány se simulací oteplení a bylo dosaženo shody, což potvrzuje správnost simulací oteplení při modelování ohřevu tkání plodu v limitních podmínkách stanovených normami.

Tímto byly všechny cíle disertační práce splněny v plném rozsahu. Jako nadstandardní řešení byl navržen a realizován systém pro ozvučování tkáňových kultur v podmínkách *in vitro*. V tomto systému byly sledovány a hodnoceny účinky ultrazvukového vlnění na základní funkce lidských embryonálních kmenových buněk. Bylo prokázáno, že působení ultrazvuku o intenzitě  $I_{SPTA}$  90 mW.cm<sup>-2</sup>, maximálním záporném tlaku 0,9 MPa a frekvenci 2,3 MHz snižuje rychlost dělení buněk, proliferaci, a přitom neovlivňuje jejich životaschopnost. Tento efekt pravděpodobně souvisí s inhibicí endocytózy, která byla pozorována značením buněčné membrány. Hodnota této inhibice byla zjištěna srovnáním intenzit absorbované fluorescenční značky a dosahovala hodnoty 40% po sedmi dnech kultivace. Struktura buněčné membrány zůstala neporušena.

Při standardní kultivaci lidských EK buněk je součástí média růstový faktor FGF2, který zabraňuje diferenciaci a udržuje buňky v pluripotentním stavu. Jeho vynecháním dochází ke spontánní diferenciaci. Vliv ultrazvuku na pluripotenci a diferenciaci byl pozorován v obou variantách. Analýzy byly provedeny imunofluorescenčním značením proteinů a detekcí množství mRNA metodou RT-PCR. Bylo zjištěno, že kultivací buněk bez přidání FGF2 ultrazvuk nestimuluje diferenciaci, ale naopak zůstává uchován jejich pluripotentní stav – množství transkripčního faktoru Oct4. Oběma metodami byla potvrzena shodná produkce vimentinu za všech podmínek, přičemž jeho fluorescenčním značením byl pozorován vliv mikroproudění na morfologii buněk. Ten se však v organismu projevuje pouze v cévách a v přítomnosti tekutin.

Během ozvučování byla udržována konstantní teplota lázně na hodnotě 37°C, tudíž popisované efekty jsou důsledkem přímého a nepřímého mechanického působení na buněčnou kulturu a kultivační médium. Sonifikace kultur byla provedena diagnostickým systémem ATL Ultramark4, jehož maximální výstupní intenzita  $I_{SPTA}$  odpovídá nižším hodnotám doporučených norem než je tomu v současnosti. Tento přístroj byl zapůjčen firmou Medata a systém s vyšším výkonem nebyl v té době k dispozici. Lidské embryonální kmenové buňky jsou velmi citlivé na fyzikálně-chemické faktory a představují unikátní model pro studium ovlivnění v průběhu rané embryogeneze. Další vývoj v modelování účinků ultrazvuku v lékařské diagnostice lze soustředit na simulaci ultrazvukových sond koncipovaných z několika řad měničů a vyvíjených metod buzení, zejména v dopplerovských režimech. V současnosti nejsou také k dispozici modely šíření a účinků ultrazvuku na buněčné úrovni, na jejichž základě by bylo možné vytvořit simulace jevů v tkáňových kulturách, resp. různých orgánech. Z výsledků experimentální práce na lidských embryonálních kmenových buňkách vyplývá možné zaměření dalšího výzkumu působení ultrazvuku s vyššími hodnotami intenzit.

S ohledem na skutečný technický stav a chybějící nařízení pro pravidelnou kontrolu ultrazvukových přístrojů je velmi důležité zaškolení lékařských specialistů, kteří vykonávají vyšetření zvláště během těhotenství. Důležitou součástí atestace by měla být znalost tepelných a mechanických indexů, jejich limitace a také možný vznik negativních projevů ultrazvuku.

Je nesporné, že využití ultrazvuku v lékařské diagnostice je přínosnou technikou, a na základě mnoha vědeckých prací je považován za bezpečný. Vývoj nových technik v oblasti zobrazení v uzv diagnostice vede ke zvyšování výkonu těchto systémů a tato práce ukazuje, že v některých případech může dojít k ohrožení zdraví pacienta vlivem hypertermie. Je tedy třeba již v rámci atestace klinických pracovníků v ultrazvukové sonografii klást důraz na tato rizika. Dalším doporučením je také zařazení maximální doby expozice mezi indexy zobrazované na displeji uzv diagnostických systémů. Tento údaj může výrazně pomoci při odhadu negativního ohřevu ve tkáních.

Výsledky výzkumů působení ultrazvuku o nízkých intenzitách na lidských a zvířecích modelech ukazují na potřebu dalšího zkoumání možných nepříznivých vývojových účinků. Nedá se také vyloučit efekt, který by mohl být prokázán až po několika generacích.

# SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] ABRAMOWICZ J. S., BARNETT S. B., DUCK F. A., EDMONDS P. D., HYNYNEN K. H., ZISKIN M. C. Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2008, vol. 27, p. 541-559.
- [2] AMERICAN INSTITUTE OF ULTRASOUND IN MEDICINE. *Medical Ultrasound Safety*. Laurel, MD, AIUM, 1997, p. 4-5.
- [3] ANG E., GLUNCIC V., DUQUE A., SCHAFFER M. E., RAKIC P. Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, vol. 103, p. 12903-12910.
- [4] BARNETT S. B., TER HAAR G. R., ZISKIN M. C., ROTT H. D., DUCK F. A., MAEDA K. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2000, vol. 26, p. 355-66.
- [5] CASTILLO M., ACEVEDO P., MORENO E. KLM model for lossy piezoelectric transducers. *Ultrasonics*, 2003, vol. 41, p. 671-679.
- [6] CHEN X., SOCIETY I. C. Simulation of Acoustical Field for Linear Phased Array Transducer. In *International Conference on Advanced Computer Theory and Engineering (ICACTE 2008)*, Thailand: Phuket, 2008, p. 336-340.
- [7] CHODIRKER B. N., CADRIN C. Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis. Canadian College of Medical Geneticists and Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2001 – [cit. 15.9.2009]. Dostupné na [www: <http://www.sogc.org/guidelines/public/105E-CPG2-July2001.pdf>](http://www.sogc.org/guidelines/public/105E-CPG2-July2001.pdf)
- [8] Council and Directive, 93/42/EEC concerning medical devices
- [9] ČSN, EN and 60601-1, *Zdravotnické elektrické přístroje – Část 1: Všeobecné požadavky na bezpečnost*. Praha, Český normalizační institut 204, 1994.
- [10] ČSN, EN and 60601-2-37, *Zdravotnické elektrické přístroje – Zvláštní požadavky na bezpečnost ultrazvukových diagnostických a monitorovacích přístrojů*. Praha, Český normalizační institut 57, 2002.
- [11] ČSN, EN and 61157, *Ultrazvuk – Požadavky na deklaraci akustického výstupu zdravotnických diagnostických ultrazvukových přístrojů*. 1996.
- [12] EDWARDS M. J. Hyperthermia and birth-defects. *Cornell Veterinarian*, 1993, vol. 83, p. 1-7.
- [13] HILL C. R., BAMBER J. C., HAAR G. *Physical principles of medical ultrasonics*. John Wiley and Sons, 2004, p. 511.
- [14] HRAZDIRA I. *Stručné repetitorium ultrasonografie*. Praha: Audioscan – Toshiba, 2003.
- [15] HRAZDIRA I., SKORPIKOVA J., DOLNIKOVA M. Ultrasonically induced alterations of cultured tumour cells. *European journal of ultrasound*, 1998, vol. 8, p. 43-49.
- [16] IEC 87-399-CD. *Ultrasonics – Field characterization – Test methods for the determination of thermal and mechanical indices related to medical diagnostic ultrasonic fields*. Geneva: International Electrotechnical Commission, 2009
- [17] IEC 60601 part 2-5, *Medical Electrical Equipment: Particular Requirements for the Safety of Ultrasound Physiotherapy Equipment*. International Electrotechnical Commission, Geneva, 2001.
- [18] IEC 60601 part 2-37, *Medical Electrical Equipment: Particular Requirements for the Safety of Ultrasound Diagnostic and Monitoring Equipment*. International Electrotechnical Commission, Geneva, 2001

- [19] JAROŠ J., ROZMAN J. Visualisation of the ultrasound field. In *Proceedings of 13th International Conference Radioelektronika*, Brno, 2003, p. 391-394.
- [20] JAROŠ J., ROZMAN J. Three-dimensional measured ultrasound field. In *Proceedings of 14th International conference Radioelektronika*, Bratislava, 2004, p. 307-310.
- [21] JAROŠ, J., ROZMAN, J. 3D Simulation of Ultrasound Intensity Generated by Transducer Arrays. *WSEAS Transactions on Information Science and Applications*. 2004, vol. 6(1). p. 1751 - 1755. ISSN 1790-0832.
- [22] JAUNIAUX, E., GULBIS, B., BURTON, G. J., The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus - A review. In: *8th Meeting of the International-Federation-of-Placenta-Associations/5th Meeting of the Australian-and-New-Zealand-Placental-Research-Association*, Melbourne, 2002, p. 86-93.
- [23] JENSEN J. A. Linear description of ultrasound imaging systems. In *Notes for the International Summer School on Advanced Ultrasound Imaging*, Technical University of Denmark, 1999.
- [24] JENSEN J. A. Medical ultrasound imaging. In *Workshop on the Effects of Ultrasound and Infrasound Relevant to Human Health*, England: Chilton, 2005, p. 153-165.
- [25] JENSEN J.A., GANDHI D., O'BRIEN W. D., Ultrasound fields in an attenuating medium. In *Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*, 1993, p. 943-946.
- [26] JENSEN J.A., SVENDSEN N. B., Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers. *IEEE Trans. on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 1992, p. 262-267.
- [27] KIELER H. Epidemiological studies on adverse effects of prenatal ultrasound - Which are the challenges? In *Workshop on the Effects of Ultrasound and Infrasound Relevant to Human Health*, England: Chilton, 2005, p. 301-308.
- [28] KIELER H., CNATTINGIUS S., PALMGREN J., HAGLUND B., AXELSSON O. First trimester ultrasound scans and left-handedness. *Epidemiology*, 2002, vol. 13, p. 370.
- [29] KIELER H., HAGLUND B., WALDENSTROM U., AXELSSON O. Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent growth, vision and hearing. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997, vol. 104, p. 1267-1272.
- [30] LEEDOM D. A., KRIMHOLT R., MATTHAEI G. L. Equivalent circuits for transducers having arbitrary even-symmetry or odd-symmetry piezoelectric excitation. *Ieee Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 1971, vol. 18, p. 128.
- [31] LU J. Y., GREENLEAF J. F. a study of 2-dimensional array transducers for limited diffraction beams. *Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 1994, vol. 41, p. 724-739.
- [32] MA W. H., CROSS L. E. Tunable electric-field-induced piezoelectricity in high strain relaxor ferroelectric P(VDF-TrFE) copolymer. *Journal of Physics-Condensed Matter*, 2005, vol. 17, p. 1011-1018.
- [33] McKEIGHEN R. E. Optimizing transducer design for medical imaging. In *1989 Annual International Conf of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Soc: Images of the Twenty-First Century*, Seattle, 1989, p. 402-404.
- [34] McKEIGHEN R. E. Design guidelines for medical ultrasonic arrays. In *Conference on Ultrasonic Transducer Engineering - Medical Imaging 1998*, San Diego, 1998, p. 2-18.
- [35] NYBORG W. L., WU J. R. Solution of the linear bio-heat transfer equation. *Physics in Medicine and Biology*, 1994, vol. 39, p. 924-926.
- [36] O'BRIEN W. D., ELLIS D. S. Evaluation of the unscanned soft-tissue thermal index. *Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 1999, vol. 46, p. 1459-1476.
- [37] OREL D. *Modelování tepelných účinků diagnostického ultrazvuku na tkáň lidského embrya.*



Disertační práce, VUT V Brně, 2004.

- [38] OREL D., ROZMAN J. Embryonic models of tissue heating during ultrasound exposure. In: *Proceedings of 13th International conference Radioelektronika*, Brno, 2003, p. 291-295.
- [39] PENNES H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of Applied Physiology*, 1948, vol. 1, p. 93-122.
- [40] RAMNARINE K. V., NASSIRI D. K., MCCARTHY A., BROWN N. A. Effects of pulsed ultrasound on embryonic development: An in vitro study. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 1998, vol. 24, p. 575-585.
- [41] ROZMAN J. *Ultrazvuková technika v lékařství*. Brno: Skriptum FE VUT, 1979.
- [42] ROZMAN J., OREL D., VÁCLAVÍK V., JAROŠ J. Modelová studie vyzařování ultrazvukových sond. In *Výsledky řešení projektu GAČR č.102/00/0936*, Brno: VUT FEKT v Brně, 2003.
- [43] RUBIO W. M., BUIOCHI F., ADAMOWSKI J. C., SILVA E. C. N. Modeling of functionally graded piezoelectric ultrasonic transducers *Ultrasonics*, 2009, vol. 49, p. 484-494.
- [44] RUFER L. *Transducteurs electroacoustique et ultrasonores*. Lyon: Universite Joseph Fourier Lyon, 2002.
- [45] SHAW A., PRESTON R. C., BOND A. D. *Assessment of the likely thermal index values for pulsed Doppler ultrasonic equipment-stage 1: calculation based on manufacturers' data*. UK: Teddington, NPL Report CIRA(EXT)018, National Physical Laboratory, 1997.
- [46] SHAW G. M., TODOROFF K., VELIE E. M., LAMMER E. J. Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology*, 1998, vol. 57, p. 1-7.
- [47] SHERRIT S., LEARY S. P., DOLGIN B. P., BAR-COHEN Y. Comparison of the Mason and KLM equivalent circuits for piezoelectric resonators in the thickness mode. In *IEEE Ultrasonics International Symposium*, 1999, p. 921-926.
- [48] SHUNG K. K., ZIPPARO M. Ultrasonic transducers and arrays. *Ieee Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 1996, vol. 15, p. 20-30.
- [49] STRATMEYER M. E. Ultrasound-induced fetal bioeffects. In *Proceedings of World Congress on Ultrasonics*, Paris, 2003, p. 1145-1147.
- [50] STRATMEYER M. E., GREENLEAF J. F., DALECKI D., SALVESEN K. A. Fetal ultrasound - Mechanical effects. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2008, vol. 27, p. 597-605.
- [51] WHITTINGHAM T. A. The purpose and techniques of acoustic output measurement. In *3rd Mayneord-Phillips Summer School*, 1997, p. 129-148.
- [52] ZISKIN M. C. Intrauterine effects of ultrasound: Human epidemiology. In *Annual Meeting of the National Council for Radiation Protection (NCRP)*, Virginia: Crystal City, 1997, p. 252-260.
- [53] ZISKIN M. C., LEWIN P. A. *Ultrasound Exposimetry*. Boca Raton: CRC Press, 1993.