

TÉCNICAS ELASTOGRÁFICAS POR ULTRASONIDOS

PACS 43.10-a; 43.35-c; 43.60.-c; 43.80.-n; 43.80Ev; 43.80Qf; 43.80Vj

González-Salido, Nuria; Fernández Cruza, Jorge; Medina Valdés, Luis; Pérez López, Manuel; Moreno Llamas, José Miguel; Camacho Sosa, Jorge; Fritsch Yusta, Carlos.

Grupo de Sistemas y Sensores Ultrasónicos. Instituto de Tecnologías Físicas y de la Información (ITEFI Torres Quevedo). Consejo Superior de Investigaciones Científicas. (CSIC)

Carretera Campo Real km 0.2.

28500, Arganda del Rey, Madrid. España.

Tfno.: 918 711 900.

E-mail: nuria.g.s.@csic.es

ABSTRACT

This paper presents a review of the elastographic techniques developed in recent decades and some experimental results recently obtained by our group. Elastographic image is an ultrasonic imaging modality that identifies changes in the mechanical properties of the tissue by measuring their response to a stimulus or stress applied. It is suitable for the detection of diseases that have a stiffness higher than the surrounding healthy tissue, but similar echogenic properties, not being distinguishable in a conventional ultrasound image. The different processes used are classified according to the characteristics of the excitation and the methods employed in the detection of the tissue response.

RESUMEN

Este trabajo presenta una revisión de las técnicas elastográficas desarrolladas en las últimas décadas y algunos resultados experimentales obtenidos recientemente por nuestro grupo. La imagen elastográfica es una modalidad de imagen ultrasónica que identifica los cambios en las propiedades mecánicas de los tejidos midiendo su respuesta frente a un estímulo o esfuerzo aplicado. Es adecuada para la detección de patologías que presentan una rigidez superior a la del tejido sano circundante pero similares propiedades ecogénicas, no siendo distinguibles en la imagen convencional de ecografía. Los diversos procedimientos utilizados se clasifican según las características de la excitación o de los métodos empleados en la detección de la respuesta del tejido.

INTRODUCCIÓN

La técnica convencional de imagen por ultrasonidos se basa en la creación de ecogramas que representan regiones del organismo con distintas impedancias acústicas. Las señales mostradas se obtienen a partir de los ecos originados por la reflexión y dispersión de los ultrasonidos en las distintas estructuras que componen el organismo. Cada línea de la imagen o A-Scan representa, mediante niveles de gris, la amplitud de los ecos recibidos y su posición

espacial obtenida a partir del tiempo de vuelo del pulso ultrasónico en ida y vuelta. El resultado final es una imagen espacial 2D, conocida como B-Scan, que muestra la estructura de los tejidos sometidos a estudio.

Esta modalidad (ecografía) es una herramienta eficaz y ampliamente aceptada en el ámbito clínico, pero presenta limitaciones para el diagnóstico de ciertas patologías que no modifican la impedancia acústica respecto al tejido sano circundante. Esta situación es frecuente en el caso del cáncer; sin embargo la rigidez o dureza de un tumor está estrechamente relacionada con la función, composición y el grado de lesión [Parker 2005]. Para evaluar la posible presencia de tumores, los médicos recurren a la palpación, ejerciendo una presión manual sobre la piel de paciente para identificar regiones duras anómalas. Este sencillo procedimiento es útil para detectar masas anormales grandes con valores de elasticidad muy diferentes a los del medio y cercanas a la superficie, pero en general no proporciona suficiente información para un diagnóstico correcto pues no provee ningún valor cuantitativo y depende en gran medida de la experiencia e interpretación subjetiva del especialista.

En las últimas décadas han aparecido técnicas por ultrasonidos, complementarias a la ecografía que consiguen representar las propiedades elásticas de los tejidos utilizando principios físicos similares a los empleados en la palpación. Este conjunto de técnicas, denominadas de imagen elastográfica, se basan en la aplicación de esfuerzos externos o internos y en el análisis de la respuesta del tejido a estos esfuerzos, esto es, su comportamiento mecánico.

Propiedades Mecánicas De Los Tejidos

La elasticidad es la tendencia que presenta un material a recuperar su forma y tamaño originales después de haber estado sujeto a una fuerza. Para pequeñas compresiones del tejido blando, la relación entre esfuerzo y deformación es constante y se denomina módulo de elasticidad. Según sea el tipo de esfuerzo aplicado, se definen distintos módulos. El módulo de Young (E) describe la deformación longitudinal en términos relativos a la presión, esto es

$$E = \frac{\sigma}{s} \quad (1)$$

donde σ es el esfuerzo y s el incremento relativo de longitud $\Delta l/l$. Por su parte, el módulo de elasticidad transversal (μ), describe la relación esfuerzo-deformación transversal, que para tejidos blandos prácticamente incompresibles está relacionado con el módulo de Young según:

$$E = 3\mu \quad (2)$$

La medición de cualquiera de estos módulos de elasticidad permite diferenciar entre distintos tipos de tejido e identificar lesiones y regiones anómalas. Además, algunos métodos realizan una medida indirecta del módulo transversal a partir de la velocidad de las ondas transversales c_s y de la densidad ρ aplicando la relación:

$$\mu = \rho c_s^2 \quad (3)$$

TÉCNICAS DE ELASTOGRAFÍA

Clasificación

Todas las técnicas de imagen elastográfica aplican una excitación o esfuerzo sobre los tejidos para detectar su respuesta pero difieren en la forma en la que realizan ambos procesos.

Como se ha descrito, tanto el módulo de Young como el módulo transversal permiten caracterizar la elasticidad del tejido. El módulo de Young puede estimarse de forma indirecta a partir de la medida de los desplazamientos relativos de los tejidos causados por una

compresión estática o impulsiva, siguiendo la teoría de esfuerzo-deformación, (ec. 1). El principal inconveniente es que, sin elementos específicos de medida, no es posible conocer el valor local de la fuerza, por lo que no se obtienen valores cuantitativos de la elasticidad. Estos métodos proporcionan imágenes cualitativas de la distribución espacial de las deformaciones como una medida indirecta de la rigidez. Las zonas con menor deformación se corresponden con regiones más rígidas del tejido.

Por otra parte, el módulo de elasticidad transversal puede estimarse a partir de los desplazamientos causados por la propagación de ondas transversales generadas mediante vibración o compresión dinámica de los tejidos. El proceso consiste en registrar imágenes sucesivas del desplazamiento de los tejidos (mediante técnicas convencionales como resonancia magnética o ecografía) y analizar la propagación de las ondas transversales generadas previamente. El módulo de elasticidad transversal se obtiene bien invirtiendo la ecuación de onda [Oliphant 2001], o midiendo la velocidad de propagación del frente de ondas y aplicando la ec. 3 [Palmeri 2008]. Debido a la baja velocidad de las ondas transversales (es aproximadamente 2 m/s), son necesarios escáneres capaces de generar imágenes a tasas elevadas, de entre 6000 y 10000 imágenes por segundo. En todos los casos, se obtienen imágenes elásticas cuantitativas de la distribución del módulo de elasticidad transversal y del módulo de Young.

La elasticidad puede medirse también a partir de las ondas que genera el medio cuando es excitado con una señal de baja frecuencia (emisión acústica). Éstas pueden ser registradas mediante técnicas doppler [Gao 1995] o a través de un hidrófono [Fatemi and Greenleaf 1999] para formar imágenes de las distintas regiones de tejido.

Respecto a la excitación, las primeras técnicas empleaban fuentes externas, ejerciendo una presión estática sobre la piel con el propio transductor (elastografía estática) [Ophir 1991] o con algún tipo de vibrador mecánico para crear ondas transversales [Gao 1995]. En 1990 Sugimoto [Sugimoto 1990] propuso el uso de haces ultrasónicos focalizados de ultrasonidos para crear una fuerza localizada directamente en el interior del tejido, denominada Fuerza de Radiación Acústica (ARF). Este fenómeno se produce en medios en los que el haz ultrasónico experimenta absorción y/o dispersión durante su propagación. La transferencia del momento genera una fuerza de radiación en la región focal y en la dirección de propagación que produce pequeños desplazamientos (de 1 a 10 μm) en el medio. Al igual que en el caso de fuentes externas, la fuerza de radiación aplicada puede ser estática, dinámica o impulsiva.

Fuentes Externas Estáticas

El uso de ultrasonidos para medir la elasticidad de los tejidos comenzó con Dickinson and Hill [Dickinson and Hill 1982], midiendo la deformación de los vasos sanguíneos que producían de forma natural los movimientos del latido del corazón. Posteriormente, Ophir et al [Ophir 1991], comenzaron a emplear compresiones externas para formar imágenes de deformaciones bajo condiciones estáticas, existiendo diversas variantes del método (que se pueden encontrar en www.elastography.com). La fuerza aplicada puede ser generada a través de actuadores mecánicos externos, realizando una presión constante con el mismo transductor que genera la imagen o, simplemente, aprovechando el movimiento natural producido por el pulso del operador al sujetar el transductor (técnica *freehand*) [Doyley 2001].

La deformación que produce la fuerza aplicada puede ser estimada analizando los ecos obtenidos con un sistema de imagen convencional. Para ello, se realizan dos imágenes B-Scan, una inicial del tejido en reposo y otra de la misma región después de aplicar la fuerza externa (post-compresión). Cada línea de cada una de las imágenes es dividida en ventanas temporales solapadas en la dirección de propagación del haz y la deformación se obtiene como el gradiente de los desplazamientos relativos de estas ventanas entre las dos imágenes. Las técnicas más utilizadas para determinar el desplazamiento de los ecos en cada ventana son la

correlación cruzada [Varghese 1996], la decorrelación de la envolvente [Alam1997], el seguimiento del paso por cero [Srinivasan 2003] o la correlación espectral cruzada [Varghese 2000]. La imagen así obtenida (elastograma) muestra la dureza relativa del tejido representando en una escala de colores la deformación. Una de las principales desventajas de esta técnica es que la compresión aplicada puede generar complejas distribuciones espaciales del esfuerzo que se traducen en artefactos de la imagen difícilmente corregibles.

La elastografía estática por fuerza externa está disponible en ecógrafos comerciales y se utiliza principalmente en el diagnóstico del cáncer de mama (*EUB8500F* de *Hitachi* o *SonicRP* de *Ultrasonix*).

Fuentes Internas Impulsivas

- Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI)

Esta técnica [Nightingale 2002] consiste en generar haces pulsados mediante trenes de larga duración, para generar fuerzas de radiación que produzcan desplazamientos localizados en el interior del tejido. Estos desplazamientos son registrados por el sistema de imagen ultrasónica, con lo que se consigue un mapa de las propiedades elásticas puntuales del tejido, de forma análoga a los métodos de compresión estática superficial pero sin requerir de una fuerza externa. La imagen se genera línea por línea de la siguiente manera: En primer lugar se emite un pulso de corta duración y se registra la señal (A-Scan) con el tejido en reposo. A continuación se perturba el tejido emitiendo un pulso focalizado de larga duración (entre 100 y 500 μ s) que genera desplazamientos, del orden de μ m, en la dirección del haz. Finalmente se vuelve a emitir un pulso de corta duración y se registra la señal con el tejido comprimido por la fuerza de radiación generada. El procedimiento se repite para todas las líneas del barrido obteniendo dos imágenes (pre y post compresión) que se procesan de igual forma que las de elastografía estática, obteniendo un mapa de las deformaciones del tejido. Es usual registrar varias imágenes post-compresión a medida que el tejido vuelve a su estado de reposo, lo que permite evaluar otros parámetros como máximo desplazamiento o el tiempo de recuperación. Al no conocerse el valor de la fuerza aplicada, las imágenes obtenidas son también cualitativas, pero resultan más homogéneas y con mejor contraste que las obtenidas mediante fuerzas externas. Además, permiten evaluar tejidos a mayor profundidad y son menos dependientes del operador.

Esta técnica ha sido implementada por la empresa *Siemens* en los equipos *Acuson S2000*.

- Supersonic Shear Imaging (SSI)

SSI es una modalidad de imagen elastográfica por ondas transversales desarrollada por el laboratorio de ondas acústicas de la Escuela de Física y Química Industrial (ESPCI) de París [Bercoff 2004], que consiste en medir el módulo transversal usando fuerzas de radiación transitorias para generar ondas transversales en los tejidos. En 1998 Sarvazyan et al [Sarvazyan 1998] propusieron una técnica conocida como SWEI (Shear Wave Elastic Imaging) que empleaba un transductor focalizado de alta intensidad (HIFU) para generar la fuerza de radiación e imagen por resonancia magnética o imagen ultrasónica para monitorizar los desplazamientos y reconstruir el módulo elástico. ARFI también permite estimar cuantitativamente la velocidad de las ondas transversales generadas por la fuerza de radiación analizando la evolución con el tiempo de los desplazamientos [Nightingale 2003], pero solo en las regiones adyacentes al foco. Con esto se consigue una medida puntual del módulo de elasticidad pero no se puede generar una imagen cuantitativa en tiempo real de toda la región de interés.

La técnica SSI [Bercoff 2004] supera esta limitación emitiendo una serie de pulsos de alta intensidad enfocados a distintas profundidades del tejido y separado por cortos intervalos de tiempo, de manera que el foco se mueve a mayor velocidad que las ondas transversales que genera. Por tanto, el foco actúa como una fuente supersónica virtual, creando dos frentes de

ondas transversales cuasi planos que se propagan en sentidos opuestos y en dirección perpendicular al haz. De esta forma se consigue desplazar el tejido en toda la región de interés, lo que permite generar una imagen completa de la elasticidad. Para conseguir esta imagen en tiempo real es necesario adquirir, después de la excitación, una serie de imágenes convencionales a una tasa del orden de 5000 imágenes por segundo, lo cual no es posible con la tecnología convencional. En 2002, el grupo de la ESPCI desarrolló un scanner ultrarrápido [*Aixplorer system: Supersonic imagine*] [Sandrin 1999], capaz de conseguir estas velocidades. A diferencia de los escáneres convencionales, que forman la imagen línea a línea con haces estrechos, esta tecnología produce una onda plana emitiendo simultáneamente con todos los elementos del array, registra en memoria las señales recibidas por cada elemento y forma la imagen a posteriori a partir de estas señales. Sólo es necesario un disparo por imagen, reduciéndose así el tiempo de adquisición. A partir de las imágenes B-Scan y utilizando las mismas técnicas de correlación antes descritas, se obtienen los desplazamientos en cada punto y se reconstruyen los frentes de onda transversales, cuya velocidad de propagación permite obtener una imagen cuantitativa de la elasticidad del tejido.

Vibraciones Externas

En 1995 Lerner and Parker [Gao 1995] propusieron una técnica conocida como sonoelasticidad que emplea actuadores mecánicos externos para propagar vibraciones de baja frecuencia (10 Hz-1 kHz) a través de los tejidos. Las regiones rígidas rodeadas de tejido blando producen alteraciones de los patrones normales de vibración, que son detectados mediante sistemas doppler y mostrados en una imagen de color. El principal inconveniente de estas técnicas es que las zonas anecoicas se representan de forma similar a las regiones más rígidas lo que puede dar lugar a errores de diagnóstico.

Otra modalidad que emplea vibradores externos es la elastografía transitoria [Catheline 1999] que combina un actuador externo y un transductor de imagen en el mismo dispositivo, (por ejemplo el fibroscan de la empresa Echosens). El actuador aplica vibraciones externas de baja frecuencia, en el rango de 50-500 Hz, para inducir ondas transversales que se propagan a través del tejido produciendo la deformación elástica que posteriormente se estima mediante el transductor de alta frecuencia.

Vibraciones Internas

Otra modalidad de imagen elástica con fuerza de radiación es la vibroacustografía [Fatemi 1999]. Consiste en aplicar una fuerza oscilatoria de baja frecuencia (kHz) con un transductor altamente focalizado y registra la emisión que resulta de la vibración de la región focal mediante un hidrófono o micrófono. Realizando un barrido mecánico con el transductor de potencia se obtienen mapas de amplitud y fase que están relacionados con la rigidez del tejido. Este método es especialmente útil para detectar microcalcificaciones, pero todavía no se ha conseguido una realización apta para su aplicación clínica.

IMPLEMENTACIÓN DE TÉCNICAS ELASTOGRÁFICAS

Nuestro grupo ha desarrollado un sistema de imagen ultrasónica con arrays en tiempo real (*SITAU*, transferido a la empresa *DASEL S.I.*). Sobre esta tecnología se implementaron los algoritmos de elastografía por compresión en tiempo real y fuerza de radiación que se presenta junto con los primeros resultados experimentales.

Elastografía Por Compresión

La captura de imágenes se realiza mediante la técnica *freehand*: Manteniendo el transductor en la misma posición, se aprovechan las variaciones de la presión ejercida como consecuencia natural del pulso del operador, registrando sucesivos B-Scan. Estos son comparados cada uno con el anterior para obtener imágenes parciales de deformación que se promedian para generar la imagen final de mayor resolución. Para definir los parámetros de la correlación (tamaño de ventana, solape, etc.) se implementó un modelo numérico basado en el algoritmo de cálculo de desplazamientos descrito en [Céspedes 1993]. El modelo simulado consiste en una inclusión circular rígida, similar a las que posee el phantom utilizado. El principal parámetro a definir es el tamaño de la ventana, para el que hay que encontrar un compromiso entre resolución (ventanas pequeñas) y precisión de la correlación (ventanas grandes). Teniendo en cuenta además el coste computacional, se fijó el tamaño de ventana en 3 mm, con un solape del 80% y limitando el máximo desplazamiento al 50% del tamaño de la ventana. Para mejorar la resolución de la correlación, las señales se interpolan por un factor 3 y se convierten a binario (1 para amplitudes positivas y -1 para las negativas) para reducir la modulación de amplitud [Céspedes 1993]. Finalmente se aplica la correlación para estimar el desplazamiento del tejido en ventanas equivalentes de cada par de imágenes. La correlación se calcula a través de la FFT, mediante un algoritmo implementado en C++ usando las librerías *FFTW* y *Armadillo lib.*, con el fin de reducir el tiempo de cálculo. La imagen final se obtiene a partir de la suma de los desplazamientos de cada pareja de imágenes consecutivas y para un total de 40 imágenes, lo cual mejora la resolución y el contraste con respecto a utilizar solo una pareja de imágenes. La imagen final se obtiene como la derivada del desplazamiento acumulado en cada ventana dividido por la distancia original entre ventanas. La tasa de imágenes alcanzada es de entre 4 y 6 imágenes por segundo, siendo la correlación y la interpolación los pasos que consumen mayor tiempo. Como alternativa a la correlación se pueden utilizar algoritmos basados en el análisis de los cruces por cero [Srinivasan 2003] cuya implementación en hardware es relativamente sencilla, aunque requiere una frecuencia de muestreo más elevada.

La figura 1 muestra los resultados obtenidos con array lineal de 128 elementos, pitch de 0.22 mm y frecuencia central de 7.2 MHz (*Vernon s.a.*) y un phantom (*BP1901* de *Blue phantom*) que simula el tejido de la mama y contiene diversas masas de mayor y menor dureza que el medio. A la izquierda se muestra la imagen B-Scan obtenida por barrido lineal con 32 elementos activos, en cuya región central se distingue una masa hiper-ecogénica de aproximadamente 12 mm de diámetro. En el centro se muestra la imagen de elastografía estática (deformación) obtenida mediante correlación a partir de 40 imágenes B-Scan registradas durante la compresión del tejido con el propio transductor. El color rojo se utiliza para representar zonas blandas (elevada deformación) y el azul para zonas rígidas, como el quiste en el centro de la imagen. A la derecha se muestra la imagen elastográfica obtenida con el algoritmo de cruces por cero, que es prácticamente equivalente en resolución y contraste a la obtenida por correlación.

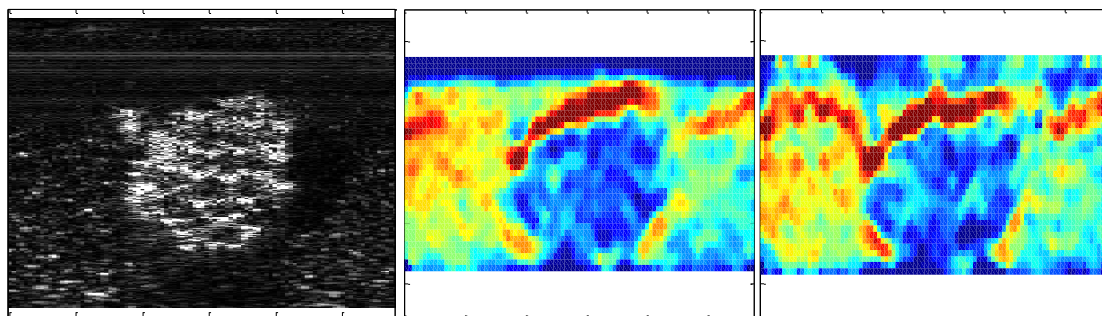


Figura 1- Imagen convencional (izq.), de elastografía por correlación (centro) y por cruces por cero (dcha.) para un quiste hiper-ecogénico rígido de 12 mm de diámetro.

Acoustic Radiation Force Imaging

Para implementar la técnica ARFI se escribió un programa específico para el procesador dedicado del sistema de adquisición, dado que se requiere una secuencia de disparo muy rápida y con una temporización estricta. Para cada línea de la imagen se registra un A-Scan en reposo, se emite un pulso de 2000 ciclos a la frecuencia del transductor (280 μ s) y se adquieren inmediatamente 50 A-Scan consecutivos (post-compresión) a una tasa de 10 kHz. Comparando cada una de las señales post-compresión con la señal en reposo mediante los algoritmos antes descritos se obtiene el desplazamiento de cada ventana en función del tiempo. El desplazamiento máximo de cada ventana se utiliza para generar la imagen final, a la que se le aplica un filtro de mediana de 3x3 píxeles para reducir el ruido impulsivo y un filtro de media del mismo tamaño para suavizar las transiciones.

La figura 2 muestra los resultados obtenidos para otro quiste hiper-ecogénico del mismo phantom, con el mismo array y barrido que en la figura 1. La imagen central muestra la deformación del tejido con la misma codificación, donde se distingue una región central más rígida (azul) que coincide con la masa detectada en la imagen convencional (izq.). Una diferencia importante con respecto a la ecografía estática es que los desplazamientos son mayores a la profundidad del foco (zona roja en el centro de la imagen), por lo que la longitud de dicho foco es un parámetro relevante para la homogeneidad de la imagen. A la derecha se muestra el resultado de aplicar el algoritmo de cruces por cero, utilizando las mismas ventanas de 0.5 mm de longitud y solape del 80%, que para la correlación (centro). La resolución y la relación señal a ruido son similares en ambas imágenes, lo cual justifica la utilización del algoritmo de cruces por cero dado su bajo coste computacional.

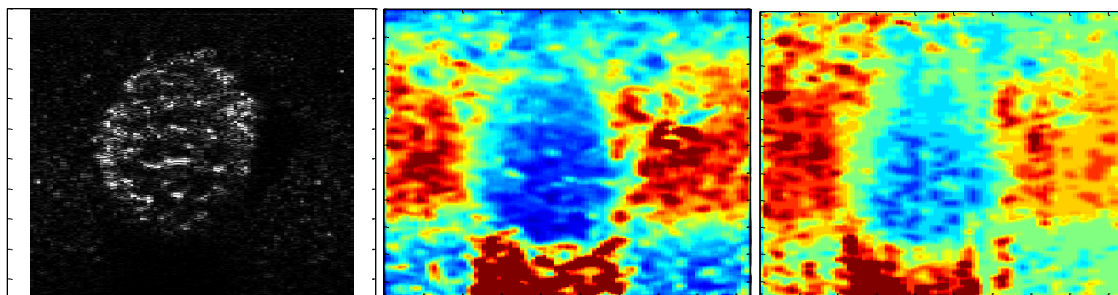


Figura 2- Imagen convencional (izq.) y de elastografía por fuerza de radiación utilizando correlación (centro) y algoritmos de cruces por cero (dcha.) para un quiste hiper-ecogénico rígido de 12 mm de diámetro.

Finalmente, para verificar la capacidad de la elastografía de distinguir tejidos rígidos y blandos, se aplicó sobre una masa hiper-ecogénica con igual elasticidad que el medio que la rodea. Si bien es visible en la imagen B-Scan (Figura 3-izq.) las imágenes elastográficas por compresión (centro) y ARFI (dcha.) no muestran ningún cambio en la rigidez del tejido.

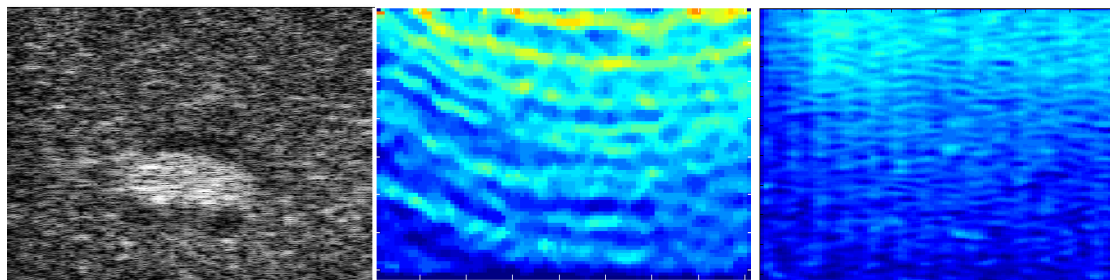


Figura 3- Imagen convencional (izq.) y de elastografía estática (centro) y por fuerza de radiación (dcha.), procesada mediante algoritmos de correlación, para un quiste hiper-ecogénico con la misma rigidez que el medio.

CONCLUSIONES

La elastografía, entendida como el conjunto de todas las técnicas ultrasónicas capaces de registrar las propiedades elásticas de los tejidos, es una herramienta médica muy útil para el diagnóstico de las patologías relacionadas con el cáncer. La mayoría de estas técnicas emplean un scanner convencional de ultrasonidos al que se le incluye un software específico, lo que facilita su adaptación a entornos médicos, como en el caso de ARFI o la elastografía estática, que actualmente ya se emplean en la mayoría de hospitales. Otras modalidades como SSI requieren tecnología específica para su ejecución en tiempo real pero a cambio ofrecen la ventaja de mostrar imágenes cuantitativas muy útiles a la hora de evaluar el estado de una lesión.

Nuestro grupo ha puesto en práctica dos de estas técnicas usando un scanner *Sitau 111*, que hasta ahora había sido empleado únicamente para obtención de B-Scans. En el caso de la elastografía se consiguen imágenes cualitativas en tiempo real, aunque con tasas de imagen inferiores a las esperadas. Para aumentarla se propone obtener la imagen de desplazamientos sustituyendo la correlación por la detección del paso por cero, implementable tanto en hardware como en software. En el caso de ARFI se ha verificado la capacidad del scanner disponible para generar un pulso de potencia de larga duración. Sin embargo, la fuente de tensión no es capaz de mantener el nivel de amplitud tanto tiempo, lo que se traduce en un pulso de nivel no uniforme con menor potencia que empeora la calidad de la imagen. Nuestro objetivo es por tanto mejorar la tecnología disponible, hardware y software, para adecuarla a estas aplicaciones.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Gobierno Español, bajo el proyecto DPI2010-17648, con título "Tecnología de Imagen por Coherencia de Fase", y por el Programa de Formación del Profesorado Universitario FPU 2013, beca FPU12/02187.

REFERENCIAS

- Parker K.J. et al. "A unified view of Imaging the elastic properties of tissue". *J.Acoust. Soc. Am*, 117(5): 2705-12 (2005).
- Oliphant T.E. et al. "Complex-valued stiffness reconstruction for magnetic resonance elastography by algebraic inversion of the differential equation". *Magn Reson Med*, 45(2):299-310 (2001).
- Palmeri M.L et al. "Quantifying hepatic shear modulus invivo using acoustic radiation force". *Ultrasound Med Biol* 34(4):546-558 (2008)

- Gao L., Parker K.J., Alam S.K., Lerner R.M, "Sonoelasticity imaging: Theory and experimental verification". J.Acoust. Soc. Am, 97(6): 3875-86 (1995).
- Fatemi M., Greenleaf J.F. "Vibro-acoustography: An imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission" Proc.Natl.Acad.Sci, 96:6603-08(1999)
- Ophir J. et al. "Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues". Ultrasonic Imaging, 13:111-134(1991).
- Sugimoto T. "Tissue Hardness measurement using the radiation force of focused ultrasound". Ultrasonic symposium IEEE, 3:1377-80(1990) .
- Dickinson R.J. & Hill C.R. "Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans". Ultrasound Med. Biol. 8:263-271(1982).
- Doyley M. et al. " A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation". Ultrasound Med. Biol. 27:1347-57(2001).
- Varghese T., Ophir J. "Estimating tissue strain from signal decorrelation using the correlation coefficient", Ultrasound Med.Biol. 22:1249-54(1996).
- Alam s.k., Ophir J. "On the use of envelope and RF signal decorrelation as tissue strain estimators". Ultrasound Med.Biol. 23:1427-33(1997).
- Srinivasan S., Ophir J. "A zero-crossing strain estimator for elastography" Ultrasound Med.Biol. 29:227-238(2003).
- Varghese T., et al. "Direct strain estimation in elastography using spectral cross-correlation" Ultrasound Med.Biol. 26:1525-37(2000).
- Nightingale K.R et al. "Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration and clinical feasibility". Ultrasound Med.Biol. 28:227-235(2002).
- Bercoff J., Tanter J., Fink M. "Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping". IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Contr. 51:396-409(2004)
- Sarvazyan et al. "Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnosis". Ultrasound Med.Biol. 24(9):1419-35(1998).
- Nightingale K.R et al. "Shear wave generation using acoustic radiation force : in vivo and ex vivo results". Ultrasound Med.Biol. 29(12):1715-23(2003).
- Sandrin et al. "Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging". Ultrason. Imaging 21:259-272(1999).
- Catheline S. et al. "Diffraction field of a low-frequency vibrator in soft tissues using transient elastography ". IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Contr. 46(4):1013-1020(1999).
- Cespedes I., Ophir J. "Reduction of image noise in elastography" Ultrason. Imaging 15:89-102(1993).