

## Development of Human-Head-Mimicking Phantom for Brain Treatment Using Focused Ultrasound

Jeonghwa Min\*, Juyoung Kim\*\*, Sicheol Noh\*\*\*, Heungcho Choi\*,\*\*

*Dept. of Medical Imaging Science, Inje University\**, *Dept. of Biomedical Engineering, Inje University, Gimhae\*\**  
*Dept. of Radiological Science, International University of Korea\*\**

### 집속 초음파 뇌 질환 치료를 위한 두부 유사 팬텀의 개발

민정화\*, 김주영\*\*, 노시철\*\*\*, 최홍호\*,\*\*

인제대학교 의료영상과학과\*, 인제대학교 의용공학과\*\*, 한국국제대학교 방사선학과\*\*\*

#### Abstract

In this study, human head-mimicking phantom was developed for brain disease treatment study using focused ultrasound. Acoustic parameters of skin, skull and brain were investigated through literature investigation and adequate substitutes according to each tissue were suggested. In the case of skin phantom, construction ratio of glycerol-based TMM phantom was controlled to mimic real skin. The suitability of skull substitutes was evaluated through measurement of acoustic parameters. In the case of brain phantom, transparent egg white phantom was used to observe thermal properties of focused ultrasound. Combined human-head-mimicking phantom using each substitutes was fabricated for development of brain disease treatment protocol. Denaturation of brain phantom according to ultrasonic condition was observed for validation.

Key Words: focused ultrasound, brain disease treatment, human-head-mimicking phantom

#### 요 약

본 연구에서는 집속형 초음파를 이용하는 뇌 질환 치료의 연구를 위한 인체 두부 유사 팬텀을 개발하였다. 문헌 연구를 통하여 피부 조직, 두개골, 뇌 조직의 음향학적 및 물리적 특성을 조사하였으며 근사한 값을 가지는 적합한 각 조직 대체 물질을 제시하였다. 피부 조직의 경우 글리세롤 기반 연부 조직 유사 팬텀의 성분비를 조정하여 실제 조직과 유사한 음향학적 특성을 가지도록 하였으며 고분자 합성수지의 음향학적 특성을 측정하여 두개골 유사 물질으로써의 적합성을 평가하였다. 뇌 조직은 투명한 egg white 팬텀을 이용하여 집속형 초음파의 가열 특성을 확인할 수 있도록 하였다. 또한 뇌 질환 치료 프로토콜 개발을 위한 시험 조사가 가능하도록 대체 물질들을 결합한 두부 유사 팬텀을 제작하였고 제작된 팬텀의 유효성 및 활용성 평가를 위해 초음파 조사 조건에 따른 팬텀의 변성을 관찰하였다.

중심단어: 집속형 초음파, 뇌 질환 치료, 인체 두부 유사 팬텀

## I. 서론

1950년대 이후 의료 영역에서 이용되기 시작한 치료용 초음파는 물리치료 분야에서 주로 적용되어 왔으나<sup>[1]</sup>, 현재는 비침습적 특성 및 우수한 가열 특성으로 인해 암 치료 및 인체 내 결석 쇄석 목적으로의 활용이 증대되고 있다<sup>[2]-[6]</sup>. 특히 종양, 기능 장애와 같은 다양한 뇌 질환을 치료하기 위한 비침습적 집속형 초음파 기법은 그 잠재적 가능성으로 인해 꾸준히 연구되어 왔다. 주로 시행되고 있는 뇌 종양의 치료 방법은 종양 제거 수술과 정위 뇌수술(stereotactic neurosurgery), 신경 내시경 수술, 방사선 치료, 항암화학요법 등으로 이러한 방법들은 침습적으로 암 세포를 파괴하며 주위 건강한 세포까지 손상을 주어 부작용을 유발한다는 단점이 있다. 집속 초음파를 이용한 뇌 종양 수술은 임상 적용 시 안전성 면에서 기대가 높은 치료 방법이다. 뇌 종양 외에 기능 장애, 혈관 기형 등과 같은 뇌 질환을 치료하기 위한 침습적 치료는 시술이 어렵고 긴 치유 시간을 유발한다는 단점이 있다. 혈액 공급을 통한 치료 제제의 전달 또한 뇌 혈관 장벽(blood brain barrier)이 외부 분자로부터 뇌 조직을 보호하기 때문에 거의 불가능하며 집속 초음파 빔을 이용하여 뇌 혈관 장벽을 비침습적으로 파괴하는 것이 효과적인 방법이다. 그러나 집속 초음파 뇌 수술은 초음파가 두개골을 전파할 때 발생하는 강한 감쇠에 의한 높은 온도 상승으로 인해 두개골에 근접한 뇌 조직의 손상이 발생할 수 있으며, 두개골의 높은 음속과 다양한 두께로 인해 초음파 빔이 왜곡될 수 있어 연구가 제한되어 왔다<sup>[7]</sup>. 그러나 최근, 두개골 내 효과적인 초음파 에너지 전달을 위해 빔 왜곡 교정을 위한 phased array 개발, CT 영상을 이용한 왜곡의 보상 등 초음파 뇌 수술의 가능성을 높일 수 있는 주요 진전이 이루어지고 있다<sup>[8]</sup>. 향후 초음파를 이용한 뇌 질환 치료가 확대된다면, 집속형 초음파의 치료 효과를 임상 시험에 앞서 정량적으로 평가하기 위해 인체의 두개골 및 뇌 조직을 모사한 두부 유사 팬텀의 개발이 치료 초음파 분야의 주요 목표 중 하나가 될 것이다. 초음파 뇌 질환 치료가 적용되는 인체의 두부는 크게 피부 조직, 두개골, 뇌 조직으로 구성되어 있다. 보다 음향학적 및 형태학적으로 유사한 팬텀을 제작하기 위해서는 각 구성 조직의 음향학적 특성을 파악하고 그와 가장 유사한 특성을 나타내는 조직 유사 물질을 이

용하여 두부를 구조적으로 모사해야 한다. 이에 본 연구에서는 피부 조직, 두개골, 뇌 조직의 음향학적 및 물리적 특성과 근사한 값을 가지는 적합한 각 조직 대체 물질을 제시하였으며, 뇌 질환 치료 프로토콜 개발을 위한 시험 조사가 가능하도록 대체 물질들을 결합한 두부 유사 팬텀을 제작하였다. 또한 제작된 팬텀의 활용성 평가를 위해 초음파 조사 조건에 따른 팬텀의 열적 변성을 관찰하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 인체 두부 유사 팬텀의 구성

#### 1.1 피부 유사 팬텀 제작

피부 조직은 연부 조직에 속하며 현재까지 광범위한 액체, 고체, 젤 형태의 팬텀들이 연구되어 왔다. 다양한 연부 조직 유사 팬텀 중 본 연구에서는 글리세롤 기반 조직 유사 팬텀을 이용하여 피부 유사 팬텀을 제작하였다. 글리세롤 기반 조직 유사 팬텀은 제작이 간단하고 음속 및 산란, 감쇠에 영향을 미치는 파라미터가 명확히 제시되어 있으며, 표 1은 IEC 60601-2-37에 연부 조직 팬텀의 기본 예시로써 명기된 기본 구성비를 보여주고 있다. 글리세롤 기반 조직 유사 팬텀에서 글리세롤의 비율은 음속에 영향을 미치며 산화알루미늄은 감쇠에 영향을 미친다. 피부와 가장 유사한 글리세롤 기반 조직 유사 팬텀의 구성비를 도출하기 위해 표준 구성비에서 원래 물질의 비율을 100%이라 할 때, 글리세롤을 100-300%까지 증가시켰을 경우와 산화알루미늄을 10-200%까지 증가시켰을 경우의 음속 및 감쇠계수를 측정하였다.

Table 1. Construction ratio of glycerol-based TMM phantom

Components	Ratio(%)	Weight(g)
Distilled water	82.97	100
Glycerol	11.21	13.51
Benzakonium chloride	0.46	0.567
Agar	3.00	3.64
Silicon carbide	0.53	0.639
Aluminium oxide(0.3 $\mu$ m)	0.88	1.06
Aluminium oxide(3.0 $\mu$ m)	0.95	1.133

고체시약(agar, silicon carbide, aluminium oxide)과 액체시약(glycerol, benzakonium chloride)을 비율에 맞게

준비하고 증류수를 45-50℃까지 가열한 후 준비한 시약을 혼합한다. 혼합물을 90℃까지 가열하고 50℃까지 서서히 식혀 팬텀 틀에 굳혀 제작한다.

## 1.2 두개골 유사 물질 선정

두개골과 같은 경부 조직 대체 물질은 장기간 이용 및 반복 실험이 가능해야 한다. 두개골은 피질골 사이에 해면골이 위치하는 편평골 구조로써, 두개골 유사 물질과 실제 두개골을 비교했을 때 음향학적 특성 및 물리적 특성이 유사해야 한다. 또한 두개골 조직의 다공성 등을 고려하면 더욱 유사한 물질 선정이 가능하다. 본 연구에서는 다양한 고분자 합성수지를 대상으로 특성 평가 및 비교를 수행하였다. ABS 수지는 초음파 감쇄 측정을 이용한 플라스틱 열적 거동 평가에서 사용된 바 있으며 내충격성, 강성이 우수하고 가공성이 높다. 폴리아세탈(POM C)은 인공고관절 및 정형외과용 이식재로 주로 이용되는 소재이며 내피로성이 우수하며 강성과 내마찰성이 양호하다. 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)은 다수의 연구에서 골 대체 물질로 이용되어 왔으며 급격히 상승하는 온도에서도 경도와 내화학적, 가공성이 우수하고 무독성이다<sup>[9],[10]</sup>. 아크릴 수지 또한 단순 골 대체 물질로 이용된 바 있고 무색 투명성이 높으며 성형성 및 가공성이 좋다. 그림 1은 본 연구에서 이용한 다양한 두개골 유사 물질을 나타낸다.

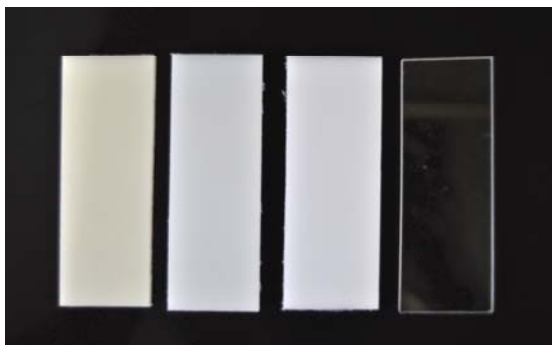


Fig. 1. Skull-mimicking materials: ABS resin, HDPE, POM C, Acrylic resin (from left).

## 1.3 뇌 유사 팬텀 제작

뇌 조직 유사 팬텀으로는 글리세롤 기반 조직 유사

팬텀과 같이 생체 조직과 유사한 음향학적 특성을 가지며, 투명성이 높아 열적 변성의 관찰이 용이한 30% egg white 팬텀을 이용하였다. 30% egg white 팬텀은 고온 열 치료법(hyperthermia)에 이용되던 기존의 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide) 겔 팬텀에 온도 민감성 지표인 egg white를 첨가하여 온도의 증가를 시각화하도록 한 것으로, 1M TRIS 용액, egg white, 40% w/v 아크릴아마이드(acrylamide) 용액과 증류수를 충분히 혼합한 후 혼합물에 중합 반응 물질인 TEMED와 10% APS(ammonium persulfate)를 첨가하여 팬텀 틀에 굳혀 제작한다. Table 2는 30% egg white 팬텀의 구성비를 나타낸다.

Table 2. Construction ratio of 30% egg white phantom

Components	Ratio(%)
40% Acrylamide	30
Distilled water	42
1M TRIS	7.2
Egg white	30
TEMED	0.3
10% APS	0.5

## 1.4 다층 구조 팬텀 제작

실제 조직과 음향학적 특성이 가장 유사하게 제작된 피부 유사 팬텀과 뇌 유사 팬텀, 두개골 유사 물질을 결합한 두부 유사 팬텀을 제작하였다. 가장 위 표면 층은 두께 3 mm의 피부 유사 팬텀, 가운데 층은 두께 6 mm의 두개골 유사 물질, 가장 아래 층은 두께 45 mm의 뇌 유사 팬텀으로 구성하였다. Fig. 2는 제작된 다층 구조 팬텀을 보여주고 있다.

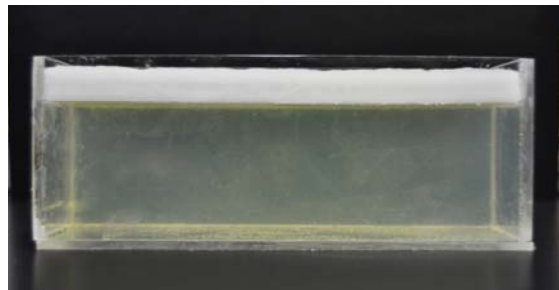


Fig. 2. Combined head-mimicking phantom.

## 2. 음향학적 특성 측정

피부 조직과 뇌 조직 유사 팬텀, 두개골 유사 물질의 음향학적 특성을 측정하기 위해 3.5 MHz의 중심주파수를 가지는 수침용 단일 초음파 변환기와 1 MHz의 원형 단일 변환기를 사용하였다. 매질의 음속은 에코레인지(echo-range)법과 피치-캐치(pitch-catch)법을 이용하여 측정하였으며 감쇠계수는 스펙트럴 차분법을 이용하여 계산하였다<sup>[11]</sup>. 음향 임피던스는 측정된 음속과 밀도를 이용하여 계산하였다. 수조 내 탈기수(degassed water)의 온도는 인체와 유사한 환경을 위해 37°C로 유지하였고, 데이터 획득은 디지털오실로스코프(Wave runner 6100, Lecroy 社, USA)를 사용하였으며 합수 발생기로는 펄서/리시버(MKPR-1030, MKC KOREA 社, Korea)를 사용하였다.

## 3. 팬텀 변성 관찰 실험

집속형 초음파가 두부 유사 팬텀 내 뇌 유사 팬텀에 미치는 열적 효과를 확인하기 위해 1.1 MHz의 중심주파수, ±100 kHz의 대역폭을 가지는 곡면형 HIFU용 초음파 변환기(H-101, SonicConcept 社)를 이용하였으며, 다양한 조사 조건에서의 특성을 관찰하였다. HIFU용 변환기는 지름 81.8 mm, 집속 길이 62.6 mm의 특징을 가지며, 집속 영역은 축방향 깊이 28.3 mm, 지름 2.93 mm의 형태를 가진다. 초음파 조사 강도는 20-90 W 범위에서 10 W 단위로 변화시켰으며 초음파 조사 시간은 1분으로 설정하였다. 피부 유사 팬텀의 표면은 변환기 표면으로부터 10 mm에 위치하도록 하고 뇌 유사 팬텀인 egg white 팬텀에 집속점이 형성되도록 하여 변성의 크기를 비교하였다.

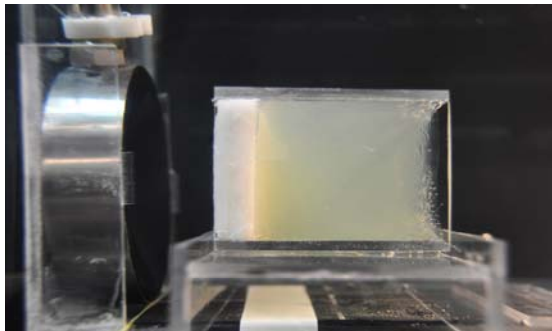


Fig. 3. Experimental set up of phantom denaturation observation.

## III. 결과

### 1. 각 구성 물질의 음향학적 특성 평가

피부와 가장 유사한 글리세롤 기반 조직 유사 팬텀의 구성비를 도출하기 위하여 표준 글리세롤 기반 조직 유사 팬텀 구성비에서 글리세롤과 산화알루미늄의 비율을 변화시켜 음향학적 특성을 측정하였다. 인체 피부 조직의 음속은 1633 m/s, 감쇠계수는 0.22 dB/cm-MHz로 보고되어 있으며<sup>[12]</sup>, 글리세롤의 비율이 300%이고 산화알루미늄의 비율이 30%일 때 음속은 1635±5 m/s, 감쇠계수는 0.21±0.01 dB/cm-MHz로 가장 유사한 값이 측정되었다. 그림 4와 그림 5는 글리세롤과 산화알루미늄 구성비 증가에 따른 음속과 감쇠계수의 변화를 나타낸다.

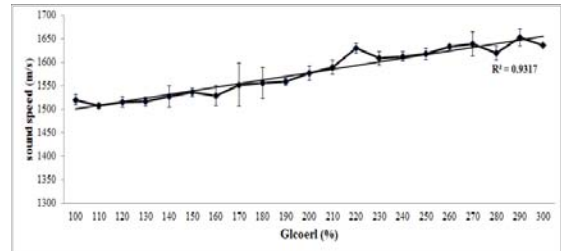


Fig. 4. Sound speed according to change construction ratio of glycerol.

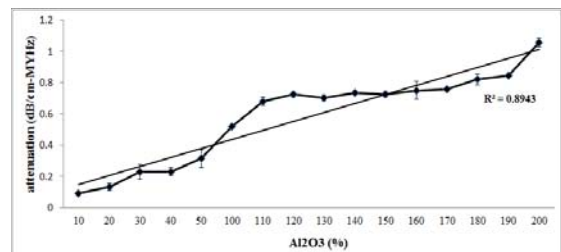


Fig. 5. Attenuation coefficient according to change construction ratio of aluminum oxide.

Table 3은 두개골 유사 물질의 음향학적 특성 측정 결과를 보여주고 있다. 두개골의 음속은 2740-4300 m/s, 감쇠계수는 4.6-12.5 dB/cm-MHz, 음향 임피던스는 7.8×10<sup>6</sup> kg/m<sup>2</sup>/s로 보고되어 있으며<sup>[13]</sup>, 본 연구에서는 두개골 유사 물질 중 고밀도 폴리에틸렌의 음속이

가장 높고 폴리아세탈의 음속이 가장 낮아 문헌상의 음속과 비교했을 때 대체로 낮은 결과가 나타났다. 감쇠계수는 고밀도 폴리에틸렌은 범위에 미치지 못했으나 그 외 물질 모두 연부조직 감쇠계수보다 확연히 높게 측정되었다. 음향 임피던스의 경우 음속과 마찬가지로 유의한 차이는 없었다. ABS 수지는 초음파 조사를 통한 내열성 테스트 결과 표면의 변형이 발생하여 두개골 유사 물질로 부적합한 것으로 판단되어 제외하였다. 이에 본 연구에서는 두부 유사 팬텀을 구성할 두개골 유사 물질로써 음속과 음향 임피던스가 두개골과 유사하고 감쇠계수가 낮으며 변형이 발생하지 않는 고밀도 폴리에틸렌을 선정하였다.

Table 3. Acoustic properties of skull-mimicking material

Acoustic parameters	HDPE	Acrylic	PCM C
Sound speed (m/s)	2713.1	2549.7	2485.6
Attenuation coefficient (dB/cm-MHz)	2.948	4.308	7.239
Density (g/cm <sup>3</sup> )	0.958	1.214	1.407
Acoustic impedance (10 <sup>6</sup> kg/m <sup>2</sup> /s)	2.581	3.096	3.481

30% egg white 팬텀에서 아크릴아마이드 농도와 TEMED, 10% APS, 증류수를 증가시키고 음향학적 특성과의 상관성을 측정하였다. 아크릴아마이드 농도가 20-40%로 증가할수록 음속과 감쇠계수 모두 선형적으로 증가하였으며 특히 음속에 비해 감쇠계수의 증가가 두드러졌다. 밀도와 음향 임피던스, 비열 또한 아크릴아마이드 농도가 증가함에 따라 증가하여, 아크릴아마이드 용액의 농도를 조정함으로써 음향학적 특성이 쉽게 조절 가능함을 확인하였다.

Table 4. Acoustic properties of egg white phantom according to control acrylamide, TEMED, APS, distilled water

Acoustic parameters	Acrylamide weight ratio(%)		
	20	30	40
Sound speed (m/s)	1497.4	1500.7	1506.8
Attenuation coefficient (dB/cm-MHz)	0.08	0.104	0.163
Density (g/cm <sup>3</sup> )	0.998	0.997	1.037
Acoustic impedance (10 <sup>6</sup> kg/m <sup>2</sup> /s)	1.494	1.496	1.563
Specific heat (cal/g°C)	4.03	4.31	4.36

팬텀의 가시성 비교 결과 아크릴아마이드의 비율이 낮을수록 팬텀의 투명성이 증가하며, 열적 변성이 더 뚜렷하게 나타나는 것을 확인하였다.

## 2. 다층 구조 팬텀의 변성 관찰

피부와 가장 유사한 음향학적 특성을 가지는 글리세롤 300%, 산화알루미늄 30% 구성비의 글리세롤 기반 조직 유사 팬텀을 3 mm 두께로 제작하고, 두개골과 가장 음속 및 음향 임피던스가 유사한 두개골 유사 물질인 고밀도 폴리에틸렌을 6 mm 두께로 절단하여 결합시켰다. 또한 30% egg white 팬텀을 뇌 유사 팬텀으로 가정하여 고밀도 폴리에틸렌 뒤쪽에 밀착시켰다. 변환기 표면으로부터 10 mm 떨어진 거리에 피부 유사 팬텀 표면이 위치하도록 하여 기하학적인 초음파 집속점이 egg white 팬텀에 형성되도록 하였다. 초음파 조사강도 20-90 W 범위에서 1분 조사 후 변성의 형태를 비교하여 Table 5에 나타내었다. Fig. 6은 조사강도별 변성 형태를 나타낸다.

Table 5. Denaturation sizes according to ultrasonic intensity

Intensity(W)	Width(mm)	Length(mm)	Shape
20	-	-	-
30	1.72	3.00	cigar
40	2.05	3.44	cigar
50	2.42	3.42	oval
60	2.50	5.20	tadpole (inverse)
70	2.66	5.86	tadpole
80	2.32	11.20	cone
90	2.30	11.46	cone

초음파 조사강도가 증가할수록 변성이 생성되는 지점이 트랜스듀서 방향으로 가까워지는 것으로 나타났다. 이는 두개골 유사 물질이 뇌 유사 팬텀 앞에 위치할 경우 초음파 빔의 왜곡이 발생하여 집속점 위치가 변화함을 시사한다. 조사시간 1분일 때 조사강도 20 W에서는 변성이 발생하지 않았으며 50 W까지 강도가 증가할수록 시가형의 변성에서 타원형의 변성으로 변화하였다. 조사강도 60 W에서 역태드폴형의 변성이 나타났으며 70 W에서 90 W까지 강도가 증가할수록 태드폴형의 변성에서 콘형의 변성으로 변화하였다. 조사강도가 증가할수록 변성의 면적은 증가하였다.

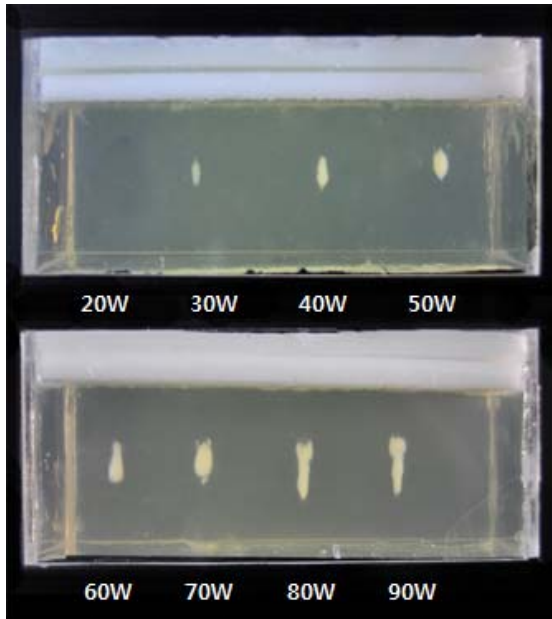


Fig. 6. Denaturation shapes according to intensity.

#### IV. 결론 및 고찰

본 연구에서는 인체의 두부와 유사한 팬텀을 제작하기 위하여 각 조직과 유사한 팬텀을 제작하고 결합된 두부 유사 팬텀의 열적 변성을 관찰하였다. 피부 유사 팬텀의 음향학적 특성 평가 결과 피부와 유사한 음향학적 특성을 가진 최적의 구성비는 산화알루미늄과 글리세롤의 비율이 각각 30%, 300% 일 때로 확인되었다. 두개골 유사 물질의 음향학적 특성 평가 결과 고밀도 폴리에틸렌의 음속이 가장 높아 두개골 유사 물질로 적합한 것으로 보이나, 감쇠계수와 음향 임피던스가 상대적으로 낮아 두개골의 특성을 완벽히 재현할 수는 없을 것으로 판단된다. 다층 구조 팬텀을 이용한 변성 관찰 실험에서 조사강도가 증가할수록 초음파 빔의 왜곡에 의해 집속점이 두개골 유사 물질 방향으로 가까워짐을 확인하였다.

본 연구에서 제작된 다층 구조 두부 유사 팬텀은 피부와 두개골 뒤쪽의 변성 예측이 가능하며, 추후 온도 상승 평가 등 세부적인 개선을 거쳐 뇌 질환 치료 프로토타입 개발에 유용하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

#### 감사의 글

이 논문은 2013년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2012R1A1A2043564).

#### 참고문헌

- [1] S. Yoshizawa, K. Sugiyama and Y. Matsumoto, "Acoustic emission from micro bubbles in ultrasound field", in CAV 2001 : Fourth International Symposium on Cavitation, California, 2001, Session A.003.
- [2] J. Y. Chapelon, M. Ribault, F. Vernier, R. Souchon and A. Gelet, "Treatment of localised prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound", *Eur J Ultrasound*, Vol. 9, pp. 31-38, 1999.
- [3] K. Hynynen, A. Darkazanli, E. Unger and J. F. Schenck, "MRI-guided noninvasive ultrasound surgery", *Med Phys*, Vol. 20, pp. 107-115, 1993.
- [4] N. T. Sanghvi and R. H. Hawes, "High intensity focused ultrasound", *Gastrointest Endosc Clin North Am*, Vol. 4, pp. 383-395, 1994.
- [5] G. ter haar, "Ultrasound focal beam surgery", *Ultrasound in Med & Biol*, vol. 21, pp. 1089-1100, 1995.
- [6] S. Vaezy, R. Martin, H. Yaziji, P. Kaczkowski, G. Keilman, S. Carter, M. Caps, E. Y. Emil, M. Bailey and L. Crum, "Hemostasis of punctured blood vessels using high-intensity focused ultrasound", *Ultrasound in Med & Biol*, Vol. 24, pp. 903-910, 1998.
- [7] Kullervo Hynynen et al., "Pre-clinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain-A primate study", *European Journal of Radiology* 59, pp. 149-156, April 2006.
- [8] Kullervo Hynynen et al., "Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull", *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 24, No. 2, pp. 275-283, October 1997.
- [9] Gilbert J. Vella, Victor F. Humphrey, Francis A. Duck and Stanley B. Barnett, "Ultrasound-induced geating in a foetal skull bone phantom and its dependence on beam width and perfusion", *Ultrasound in Med. & Biol.* Vol. 29, No. 6, pp. 779-788, 2003.
- [10] Gilvert J. Vella, Victor F. Humphrey, Francis A. Duck and Stanley B. Barnett, "The cooling effect of liquid flow on the

- 
- focused ultrasound-induced heating in a simulated foetal brain",  
Ultrasound in Med. & Biol. Vol. 29, No. 8, pp. 1193-1204,  
2003.
- [11] Noh SC, Kim JY, Choi HH, "Observation of acoustic  
characteristic change in bubble cloud by ultrasonic cavitation",  
Journal of the Korean Society of Radiology, Vol. 6, No. 5, pp.  
351-356, 2012.
- [12] Peter R. Hoskins, "Physical properties of tissues relevant to  
arterial ultrasound imaging and blood velocity measurement",  
Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 33, No. 10, pp. 1527-1539,  
2007.
- [13] Martin O. Culjat et al., "A review of tissue substitutes for  
ultrasound imaging", Ultrasound in Med. & Biol. Vol. 36, No.  
6, pp. 861-873, 2010.