## 10ème Congrès Français d'Acoustique

Lyon, 12-16 Avril 2010

# Optimisation de l'énergie rétrodiffusée en imagerie de contraste par la fréquence de transmission

Sébastien Ménigot<sup>1</sup>, Anthony Novell<sup>1</sup>, Iulian Voicu<sup>1</sup>, Jean-Marc Girault<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université François Rabelais de Tours, Inserm U930, CNRS ERL 3106, 10 boulevard Tonnellé, F-37032 Tours Cedex,

 $\{sebastien.menigot, anthony.novell, iulian.voicu\} @etu.univ-tours.fr, jean-marc@univ-tours.fr, jean-fr, jean$ 

Les systèmes conventionnels d'imagerie ultrasonore de contraste utilisent une fréquence de transmission fixe. Cependant il est connu que le milieu perfusé par des microbulles évolue dans le temps, une excitation adaptée est donc attendue. Nous suggérons une technique d'imagerie adaptative qui sélectionne la fréquence optimale de transmission pour maximiser le contraste. Deux algorithmes ont été proposés pour trouver une excitation ultrasonore pour laquelle la fréquence était optimale pour les microbulles. Les simulations ont été effectuées pour des microbulles encapsulées de  $2\mu$ m de rayon, en considérant l'équation de Rayleigh-Plesset modifiée, pour différents niveaux de pression (de 20 à 420 kPa). *In vitro*, les expériences ont été réalisées avec un transducteur centré à 2.25 MHz et en utilisant un générateur de signaux arbitraires. Les réponses de la solution de Sonovue<sup>TM</sup> diluée à 1/2000<sup>ème</sup> dans une solution imitant le sang ont été mesurées par un transducteur centré à 3.5 MHz. Nous montrons à travers nos simulations et nos expériences que notre technique d'imagerie adaptative permet de réduire le niveau de pression maximale envoyée. Expérimentalement, le contraste peut atteindre 10 dB. En proposant un système en boucle fermée dont la fréquence s'adapte elle-même au milieu perfusé, tout au long de l'examen, le système d'optimisation s'adapte lui-même à la population de bulle restante, ce qui permet une augmentation de 30 % de la durée d'examen.

## 1 Introduction

L'imagerie ultrasonore de contraste permet d'imager la fonction tissulaire (vascularisation tissulaire) en utilisant des agents de contraste sous forme de microbulle. Aujourd'hui, le challenge technique consiste à rechercher quelle est l'excitation ultrasonore qu'il faut concevoir pour optimiser le contraste (CTR). Le rapport qui définit le contraste (eq. 1) peut être maximisé si l'énergie rétrodiffusée par les microbulles est aussi maximisée. Le signal envoyé est un facteur de l'énergie rétrodiffusée par les microbulles.

$$CTR = \frac{E_{bulles}}{E_{BMF}} \tag{1}$$

avec  $E_{bulles}$  l'énergie rétrodiffusée par les microbulles et  $E_{BMF}$  l'énergie rétrodiffusée par le tissue environnant.

Nous abordons ce problème en proposant une technique d'imagerie adaptative qui recherche la fréquence transmise pour maximiser l'énergie rétrodiffusée. L'utilisation d'une technique adaptative est justifiée par le fait que :

- 1. au cours de l'examen clinique, le milieu perfusé par les microbulles est un milieu non-stationnaire (la concentration et la taille des bulles changent...);
- 2. le niveau de pression est inconnu à cause de la diffraction et de l'atténuation qui varient d'un patient à l'autre;
- 3. la taille et la distribution des agents de contraste ne sont pas connues avec précision et peuvent changer d'un échantillon à l'autre.

Pour surmonter ces problèmes, sans tenir compte de ces facteurs inconnus, il semble plus judicieux de proposer une excitation dont la fréquence est choisie de manière adaptative.

## 2 Méthodes et matériels

#### 2.1 Méthodes

L'optimisation a pour but de maximiser l'énergie du signal rétrodiffusé par une méthode itérative. Le principe consiste à mesurer d'abord l'énergie rétrodiffusée par les microbulles, pour une excitation sinusoïdale; puis à rechercher la fréquence optimale à transmettre pour maximiser l'énergie rétrodiffusée.

L'impulsion sinusoïdale est modulée avec une fenêtre gaussienne [1] pour éviter la destruction des microbulles. Le nombre de cycles est fixé à 4, alors que l'amplitude est corrigée afin que le niveau d'énergie soit le même pour chaque fréquence et de n'observer que les effets de l'optimisation.

Deux algorithmes ont été choisis pour trouver la fréquence du signal transmis qui maximise l'énergie rétrodiffusée : la méthode du nombre d'or et la méthode du gradient. Ce choix a été mené parce que l'expression analytique de l'énergie en fonction de la fréquence est inconnue.

- Méthode du nombre d'or [2]. Cette approche a été choisie parce qu'elle ne nécessite pas de calcul de dérivée de l'énergie. La première étape consiste à choisir deux fréquences  $(f_1 \text{ and } f_2)$  dans la bande à analyser et de calculer leurs énergies respectives  $(E_1 \text{ et } E_2)$ . Une troisième fréquence  $f_3$  est déduite telle que l'intervalle où se trouve le maximum soit réduit. Dans l'itération suivante, à partir de l'intervalle réduit, une nouvelle fréquence  $f_3$  est calculée pour s'approcher de la fréquence optimale.

 Méthode du gradient [3]. Cette méthode maximise l'énergie à partir d'une relation de récurrence.

$$f_{k+1} = f_k + \alpha_k \cdot \nabla E(f_k) \tag{2}$$

Le gradient est estimé avec un gradient discret. Ce rapport est presque nul pour de faible énergie en comparaison avec les fréquences. Les paramètres sont ainsi normalisés.

$$\nabla E(f_k) = \frac{E_k - E_{k-1}}{f_k - f_{k-1}}$$
(3)

Pour chaque changement de signe de deux gradients successifs,  $\alpha_k$  est divisé par deux.

#### 2.2 Matériels

#### 2.2.1 Microbulles

Le milieu de contraste ultrasonore est composé de microbulles de Sonovue<sup>TM</sup>. Le diamètre moyen d'une microbulle est estimé à 4,5  $\mu$ m[4] et l'épaisseur de la coque  $d_{Se}$  à 1 nm[5]. Pour les propriétés mécaniques de la coque, le module de cisaillement  $G_s$  est de 46 MPa[6] et le module de viscosité est de 1 Pa·s.

#### 2.2.2 Simulations numériques

Les simulations numériques pour les bulles encapsulées sont résolues en utilisant Bubblesim[7], à partir de l'équation de Rayleigh-Plesset modifiée. Les propriétés du Sonovue<sup>TM</sup> sont utilisées pour les paramètres de la microbulle.

L'écho de la microbulle est calculé pour une seule microbulle plongée dans le sang où la densité était de  $1025 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$  et la vitesse du son était de  $1570 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ .

Les effets des transducteurs sont pris en compte. Chaque signal transmis et reçu est filtré par la bande passante du transducteur d'émission et de réception respectivement.

#### 2.2.3 Mesure acoustique

réalisé en Chaque méthode  $\operatorname{est}$ utilisant États-Unis Matlab<sup>®</sup> (Mathworks, Natick, MA, d'Amérique). L'excitation résultante est transmise à travers un port GPIB (National Instruments, Austin, TX, États-Unis d'Amérique) vers un générateur de signaux arbitraire (33220A, Agilent, Palo Alto, CA, États-Unis d'Amérique). Le signal est amplifié en utilisant un amplificateur de puissance (Amplifier Research 150A100B, Souderton, PA, États-Unis d'Amérique) et transmis à un transducteur PZT mono-élément centré à 2.25 MHz (Sofranel, Sartrouville, France), focalisé à 55 mm et de bande passante de 74% (fig. 1).

Les réponses des microbulles de Sonovue<sup>TM</sup> (Bracco Research, Genève, Suisse) diluée à 1/2000<sup>ème</sup> sont mesurées avec un transducteur PZT mono-élément centré



FIGURE 1 – Bande passante des transducteurs

à 3.5 MHz, de bande passante de 63% (fig. 1) et focalisé à 55 mm.

Le premier transducteur est utilisé en émission, tandis que le second qui est placé perpendiculairement est utilisé en réception. Cette position évite les transmissions directes.

Les échos mesurés sont amplifiés de 30 dB (Panametrics, Sofranel, Sartrouville, France) et sont visualisés sur un oscillospe numérique (Tektronix, Beaverton, OR). Les signaux sont transférés vers un ordinateur à travers un port GPIB pour de futures analyses.

L'énergie rétrodiffusée est calculée à partir d'une combinaison linéaire de vingt signaux, pour annihiler le mouvement des microbulles. Pour chaque itération, vingt signaux sont transmis et vingt signaux sont reçus. Un nouveau signal qui permet de déduire l'énergie rétrodiffusée est calculé par analyse en composante principale (PCA) à partir des vingt signaux reçus.

Pour déduire le CTR, les microbulles sont injectées dans une solution imitant le sang (BMF) "'EU-DFS-BMF-ver.1.2" (Dansk Fantom Service, Jyllinge, Danemark). Pour chaque fréquence, l'énergie reçue du BMF (sans microbulle) est déterminée.

## 3 Résultats

#### 3.1 Simulations

Pour connaître l'évolution de l'énergie en fonction de la fréquence, une microbulle est stimulée avec une impulsion de 4 cycles. L'énergie rétrodiffusée est calculée pour différents niveaux de pressions.



FIGURE 2 – Énergie en fonction de la fréquence pour une microbulle de  $2\mu m$  de rayon

La fréquence qui permet d'obtenir un maximum

Énergie		SO	MNO	MG	
rétrodiffusée					
-17.4 dB	pression (kPa)	244	222	222	
	fréquence (MHz)	2.25	1.65	1.64	
-13.6 dB	pression (kPa)	370	308	308	
	frequence (MHz)	2.25	1.48	1.46	

TABLE 1 – Pression pour la fréquence optimale (méthode du nombre d'or - MNO et méthode du gradient - MG) et la fréquence centrale du transducteur (sans optimation - SO) avec la même énergie rétrodiffusée en simulation

d'énergie varie avec le niveau de pression : pour des niveaux de pression élevés, la fréquence optimale est plus faible (fig 2).

Les deux méthodes sont appliquées avec trois niveaux maximales de pressions différents (127, 244 et 370 kPa).



FIGURE 3 – Simulation de la méthode du nombre d'or pour une microbulle de  $2\mu m$  de rayon



FIGURE 4 – Simulation de la méthode du gradient pour une microbulle de  $2\mu$ m de rayon

L'énergie rétrodiffusée est stable et est maximisée après une vingtaine d'itérations. Pour chaque niveau de pression, la fréquence optimale est différente (2 MHz, 1.6 MHz et 1.39 MHz respectivement pour 127, 244 et 370 kPa), ce qui est montré par l'énergie en fonction de la fréquence (fig. 2).

Pour une énergie rétrodiffusée, le niveau de pression maximal peut être réduit avec une fréquence optimale (voir 1). Quand le signal est transmis avec un niveau de pression de 244 kPa (respectivement 370 kPa) et avec un transducteur centré à 2.25 MHz, le niveau de pression maximale peut être réduit de de 22 kPa (respectivement de 65 kPa) avec la même énergie rétrodiffusée.

#### 3.2 Expériences

Un nuage de microbulles immergées dans une solution de BMF est stimulé avec deux niveaux de pression différents (244 et 370 kPa).



FIGURE 5 – Expérience avec la méthode du nombre d'or



FIGURE 6 – Expérience avec la méthode du gradient

La fréquence optimale est différente en fonction du niveau de pression (1.4 MHz et 1.2 MHz respectivement pour 244 et 370 kPa).

Le CTR peut atteindre 17 dB et en moyenne est de 15 dB.

Pour une énergie rétrodiffusée, le niveau de pression maximal est réduit avec la fréquence optimale. Les réductions sont similaires à celles obtenues en simulation. La perte d'énergie (PE) est moins importante quand le niveau de pression maximal est réduit (tab 2). Si un seuil d'énergie minimal est fixé, l'optimisation peut augmenter la durée d'examen par rapport au cas sans optimisation.

Énergie		SO	MNO	MG	
rétrodiffusée					
5  dB	pression (kPa)	244	222	222	
	fréquence (MHz)	2.25	1.45	1.18	
	PR (dB/min)	0.096	0.079	0.014	
	GDE $(\%)$		21.12	37.06	
6.6 dB	pression (kPa)	370	305	305	
	fréquence (MHz)	2.25	1.61	1.27	
	PR (dB/min)	0.15	0.053	0.13	
	GDE $(\%)$		12.54	16.95	

TABLE 2 – Pression pour la fréquence optimale (méthode du nombre d'or - MNO et méthode du gradient - MG) et la fréquence centrale du transducteur (sans optimation - SO) avec la même énergie rétrodiffusée *in vitro*, perte d'énergie (PE) et gain de la durée d'examen (GDE) avec l'optimisation par rapport au cas sans optimisation

### 4 Discussions

Nos méthodes d'optimisation du signal rétrodiffusé ont besoin que la courbe de l'énergie en fonction de la fréquence soit de forme convexe sur l'intervalle où le maximum est recherché. Si l'intervalle inclut un ou plusieurs maxima locaux, l'optimisation peut ne pas trouver le maximum global. D'autres techniques devront alors être testées (simplex downhill,...).

Les fréquences optimales dépendent du niveau de pression transmis. À partir de l'énergie rétrodiffusée en fonction de la fréquence, les fréquences optimales sont plus faibles dès que la pression augmente. Les fréquences optimales obtenues en simulation sont proches de celles obtenues expérimentalement.

Le CTR est optimisé avec la maximisation de l'énergie rétrodiffusée. Les simulations ne permettent pas de connaître le CTR, parce que nous ne calculons pas de signal provenant du tissue non-perfusé.

En proposant un système en boucle fermée dont la fréquence s'adapte elle-même avec le milieu perfusé, tout au long de l'examen, le système d'optimisation s'adapte lui-même à la population restante de microbulles, et permet ainsi une augmentation de la durée d'examen qui peut aller jusqu'à 37 %. L'optimisation permet de réduire le niveau de pression maximal. La pression est un facteur de destruction des microbulles. Avec le même niveau de détection énergétique, la durée d'examen peut être étendue. La méthode de gradient semble plus efficace que la méthode du nombre d'or. En effet, la recherche du maximum d'énergie n'est pas limitée à un intervalle pour la méthode du gradient, contrairement à la méthode du nombre d'or.

Les résultats expérimentaux ne sont pas exactement identiques à cause de la non-stationnarité des microbulles. Pour annihiler leur mouvement, nous avons répété l'expérience. Mais un grand nombre de répétitions et un grand nombre d'itérations peuvent détruire les microbulles et donc l'énergie peut diminuer. Un compromis doit être trouvé pour éviter la destruction des microbulles.

## 5 Conclusion

L'optimisation permet de maximiser l'énergie rétrodiffusée et ainsi de maximiser le CTR. Ces méthodes permettent de trouver la fréquence optimale adaptée à la population de microbulles. Cependant, ces résultats peuvent être améliorés si l'énergie tissulaire rétrodiffusée est minimisée.

La fréquence optimale en fonction de la durée d'examen peut permettre une augmentation de la durée d'examen avec une diminution de la durée d'examen.

Nous poursuivons notre travail à la réalisation d'une image échographique utilisant notre technique d'optimisation.

## Remerciements

Les auteurs remercient Ayache Bouakaz pour ces discussions.

Ce travail est supporté par l'Agence Nationale de la Recherche (Projet ANR 07, Tecsan 015, MONitoring response to THERapy with a novel ultrasound technology).

## Références

- F. Tranquart, J.-M. Correas, and A. Bouakaz, *Échographie de contraste, Méthodologie et applica-tions cliniques.* Paris : Springer, 2007.
- [2] W. Press, S. Teukolsky, W. Vetterling, and B. Flannery, *Numerical Recipes in C*, 2nd ed. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 1992.
- [3] B. Widrow and S. Stearns, Adaptive Signal Processing (Prentice-Hall Signal Processing Series). Englewood Cliffs, New Jersey, USA : Prentice Hall, 1985.
- [4] H. J. Vos, F. Guidi, E. Boni, and P. Tortoli, "Acoustical investigation of freely moving single microbubbles," in *Proc IEEE Ultrason Symp*, vol. 2, 18–21 Sept. 2005, pp. 755–758.
- [5] K. Chetty, C. Sennoga, J. Hainal, R. Eckersley, and E. Stride, "P1f-4 high speed optical observations and simulation results of lipid based microbubbles at low insonation pressures," in *Proc IEEE Ultrason Symp*, 2–6 Oct. 2006, pp. 1354–1357.
- [6] H. Vos, F. Guidi, E. Boni, and P. Tortoli, "Method for microbubble characterization using primary radiation force," *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 54, no. 7, pp. 1333–1345, July 2007.
- [7] L. Hoff, Acoustic Characterization of Contrast Agents for Medical Ultrasound Imaging. Boston: Kluwer Academic, 2001.