



**HAL**  
open science

# Imagerie de contraste ultrasonore avec transducteurs capacitifs micro-usinés

Anthony Novell

► **To cite this version:**

Anthony Novell. Imagerie de contraste ultrasonore avec transducteurs capacitifs micro-usinés. Imagerie médicale. Université de Tours, 2011. Français. NNT: . tel-00665141

**HAL Id: tel-00665141**

**<https://theses.hal.science/tel-00665141>**

Submitted on 1 Feb 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**ÉCOLE DOCTORALE « Santé, Sciences et Technologies »**

UMR « Imagerie et Cerveau » Inserm U930 - CNRS ERL 3106, Université François Rabelais

**THÈSE** présentée par :

**Anthony NOVELL**

soutenue le : **07 juillet 2011**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François - Rabelais**

Discipline/ Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé

**Imagerie de contraste ultrasonore avec  
transducteurs capacitifs micro-usinés**

**THÈSE dirigée par :**

**M. BOUAKAZ Ayache**

Directeur de recherche, Inserm Tours

**RAPPORTEURS :**

**M. CACHARD Christian**

Professeur, Université Claude Bernard Lyon I

**M. LASAYGUES Philippe**

Ingénieur de recherche, HDR, Université Aix-Marseille II

---

**JURY :**

**M. BOUAKAZ Ayache**

Directeur de recherche, Inserm Tours

**M. BOU MATAR Olivier**

Professeur, Université Lille 1

**M. CACHARD Christian**

Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1

**M. CERTON Dominique**

Maître de conférence, HDR, Université François Rabelais Tours

**M. FELIX Nicolas**

Chef de projet R&D, SuperSonic Imaging, Aix-en-Provence

**M. LASAYGUES Philippe**

Ingénieur de recherche, HDR, Université Aix-Marseille II

**M. TRANQUART François**

Professeur, Bracco Suisse SA, Plan-les-Ouates



A mes grands parents,



# Remerciements

Je tiens à remercier en tout premier lieu mon directeur de thèse, Ayache Bouakaz, pour m'avoir fait partager ses connaissances et son expérience en imagerie de contraste ; pour son encadrement, son soutien et sa confiance tout au long de ces années de thèse. Je le remercie sincèrement pour l'opportunité qu'il m'a offerte de participer à de nombreux congrès et collaborations internationales.

J'adresse mes sincères remerciements à Christian Cachard, professeur au laboratoire CREATIS de Lyon ainsi qu'à Philippe Lasaygues, ingénieur de recherche au Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique de Marseille pour avoir accepté de rapporter mon travail de thèse. Je leur suis très reconnaissant des différentes remarques qu'ils m'ont adressées et qui ont contribué à l'amélioration de ce manuscrit.

Je remercie très sincèrement Olivier Bou Matar, Professeur à l'Ecole Centrale de Lille pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie chaleureusement le Professeur François Tranquart, manager général chez Bracco, de m'avoir fourni plusieurs échantillons de produit de contraste et d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je tiens également à le remercier pour sa disponibilité et tous les encouragements qu'il m'a apportés durant le début de ma thèse.

J'exprime ma gratitude à Nicolas Felix, chef de projet R&D chez Supersonic Imagine, pour tous les différents conseils et le soutien qu'il m'a apportés durant mon Master et tout au long de ma thèse. Je le remercie également d'avoir participé à mon jury de thèse.

Un grand merci également à Dominique Certon, Maître de conférence à l'université de Tours, pour sa patience, sa disponibilité et sa gentillesse. Je le remercie pour toutes les discussions qui, au fil des années, m'ont permis de mieux comprendre les nombreuses subtilités du cMUT.

Merci également à Mathieu Legros, Guillaume Férin et Cyril Meynier de la société Vermon avec qui ce fût un véritable plaisir de collaborer durant ces quatre années.

Je tiens à remercier sincèrement le Professeur Nico de Jong et Guillaume Matte de l'Erasmus MC de Rotterdam ainsi que le Professeur Michel Versluis de l'université de Twente pour notre collaboration enrichissante.

J'adresse ma gratitude à Richard Manasseh, ingénieur à l'université de Swinburne, au professeur Andrew Ooi ainsi qu'à James Collis de l'université de Melbourne de m'avoir accueilli chaleureusement dans leur laboratoire et pour les discussions très fructueuses qui m'ont permis d'élargir mes connaissances.

Merci également à tous mes collègues des équipes 2 et 5 du laboratoire Inserm U930 ainsi que l'équipe ALTAIS pour les bons moments et les discussions intéressantes que j'ai pu partager avec eux. Je tiens tout particulièrement à remercier le professeur Alexander Doinikov pour les discussions très intéressantes que nous avons eu ainsi que Nicolas Sénégon, Hugues Hérault, Danny Carré, Jean-Yves Tartu et Jean Marc Grégoire pour leur contribution dans l'avancée de mes travaux.

J'adresse mes profonds remerciements à Stéphanie et Christelle pour leur gentillesse, leur patience et leur sourire quotidien.

Je tiens à remercier l'ensemble de mes collègues de bureau pour l'excellente ambiance de travail au fil de ces années. Plus particulièrement, Tran qui m'a appris le « bricolage » expérimental, Kadija pour tous les bons moments que j'ai partagé en sa compagnie, Julien pour sa sagesse d'esprit, Nicolas pour son humour décalé, Leila et Aya pour s'être gentiment occupées de combler mon estomac affamé, Julie pour son « violent » dynamisme, Sophie pour sa disponibilité, ses bons conseils et son écoute, et, enfin, un grand merci à Jean-Mimi pour son soutien aussi bien professionnel que personnel et pour avoir entretenu brillamment le « petit cochon » durant cette dernière année.

Enfin, je remercie très sincèrement ma famille et plus particulièrement mes parents et Aurélie qui ont su être présents et me soutenir durant ces quatre années. Je souhaite également remercier mon plus proche ami, Eric, toujours présent dans les moments difficiles ainsi qu'Arnelle qui a contribué à l'aboutissement de cette thèse.

## Résumé

Les produits de contraste ultrasonore, composés de microbulles de gaz, constituent un véritable apport pour l'imagerie échographique et sont aujourd'hui utilisés en routine clinique pour l'évaluation de la perfusion cardiaque ou encore la détection de tumeurs. Actuellement, l'imagerie non linéaire est mise en avant pour la détection des agents de contraste. Cette technique permet la réduction, voire l'élimination de la réponse des tissus tout en préservant le signal provenant des microbulles. Néanmoins, l'exploitation de la réponse non linéaire des microbulles nécessite l'utilisation de transducteurs large bande. Depuis quelques années, les transducteurs capacitifs micro-usinés (cMUTs) apparaissent comme une alternative innovante aux transducteurs piézoélectriques classiques et offrent de nombreux avantages tels qu'une réponse fréquentielle plus large, une plus grande facilité d'intégration et de moindres coûts de fabrication. Néanmoins, de par sa nature, le cMUT présente un comportement non linéaire et son utilisation pour l'imagerie harmonique constitue un défi technologique majeur. Dans cette thèse, nous proposons d'évaluer et d'exploiter le potentiel de cette nouvelle technologie pour l'imagerie non linéaire de contraste. Dans un premier temps, nos travaux se sont orientés vers l'étude du comportement non linéaire du cMUT et sur son adaptation à l'imagerie harmonique. Dans ce but, le signal harmonique indésirable contenu dans l'onde acoustique émise par le transducteur a été mesuré puis supprimé en s'appuyant sur deux méthodes de compensation proposées dans cette étude. Par la suite, nous avons démontré que la récupération de plusieurs composantes non linéaires, rendue possible grâce à la large bande passante des cMUTs, améliorerait l'efficacité des méthodes standards d'imagerie (e.g. inversion de phases). D'autre part, de nouvelles méthodes de détection de contraste basées sur le comportement spécifique des microbulles et exploitant les avantages de la technologie cMUT ont été développées. La méthode d'excitation multi-fréquentielles repose sur l'émission d'une impulsion composée de deux signaux de fréquences distinctes. En fonction de la fréquence, les différences de rétrodiffusion entre les microbulles et les tissus permettent d'extraire uniquement le signal issu des agents de contraste. Enfin, une technique s'appuyant sur l'utilisation de signaux codés est présentée dans le but d'accroître le rapport signal sur bruit. Cette méthode, basée sur le retournement de chirps, est combinée aux séquences standards d'imagerie de contraste et évaluée *in-vitro* et *in-vivo*. Comparés aux méthodes conventionnelles, les résultats obtenus montrent une meilleure visualisation des microbulles par rapport aux tissus environnants. L'utilisation de cMUTs améliore l'efficacité de ces méthodes démontrant, ainsi, leur intérêt pour l'imagerie de contraste.

## Abstract

Using ultrasound contrast agents, many clinical diagnoses have now been improved thanks to new contrast dedicated imaging techniques. Contrast agents are now used routinely in cardiology and in radiology to improve the detection and visualization of blood perfusion in various organs (e.g. tumors). Nonlinear imaging is traditionally used for contrast agent detection due to its ability to preserve echoes from microbubbles while those from tissue are eliminated. Since a few years, Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUTs) have emerged as an innovative alternative to traditional piezoelectric transducers. cMUTs provide several advantages such as wide frequency bandwidth, electronic integration and low production costs. Nevertheless, due to their intrinsic nonlinearity, cMUTs inherently produce harmonics. Consequently, the use of this technology for harmonic imaging (with or without contrast agents) becomes challenging. The purpose of this dissertation is to exploit cMUT for contrast agent imaging. Firstly, the nonlinear behavior of the capacitive transducer is investigated and two compensation methods are proposed to suppress the unwanted harmonics generated by the transducer. Then, it is demonstrated that the efficiency of traditional contrast agent imaging such as pulse inversion can be increased thanks to cMUT wide frequency band. Furthermore, new detection methods based on specific acoustic properties of microbubbles have been developed to exploit the wide bandwidth of the cMUT. The frequency dependence of microbubbles linear scattering is known to differ significantly from the one of tissue. In this dissertation, we propose a multi-frequency excitation scheme to take advantage of this frequency dependence for contrast agent detection. Finally, an approach using coded signals is suggested to increase the signal to noise ratio. The method, called chirp reversal, can be combined with other standard contrast agent imaging sequences. *In-vitro* and *in-vivo* experiments were carried out to evaluate the proposed methods. Results showed a good suppression from tissue responses whereas echoes from microbubbles were enhanced. Moreover, the results showed that the efficiency of each method was improved with the use of cMUT revealing the potential of this new transducer technology for nonlinear contrast agent detection.

## Publications

### Brevet:

A. Bouakaz, **A. Novell** "A method for compensating a harmonic component of an emitted ultrasound wave", European Patent EP 2120064, 2008

### Publications dans des journaux à comité de lecture :

**A. Novell**, S.M. van der Meer, M. Versluis, N. de Jong and A. Bouakaz "Contrast agent response to chirp reversal: simulations, optical observations and acoustical verification", *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009 Jun., 56(6), pp. 1199-206.

**A. Novell**, M. Legros, N. Felix and A. Bouakaz "Exploitation of Capacitive Micromachined Transducers for nonlinear ultrasound imaging", *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009 Dec., 56(12), pp. 2733-43.

JM. Escoffre, **A. Novell**, A. Zeghimi, and A. Bouakaz, "Ultrasound and microbubbles for *in vitro* gene delivery", *Drug development and delivery*, 2011 Apr., 11(3), pp. 42-47.

JM. Escoffre, J. Piron, **A. Novell**, and A. Bouakaz "Doxorubicin delivery into tumor cells with ultrasound and microbubbles", *Molecular Pharmaceutics*, 2011 Jun., 8(3), pp. 799-806.

**A. Novell**, M. Legros, G. Férin and A. Bouakaz "Wideband harmonic imaging of ultrasound contrast agent with a CMUT array", *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2011 *en révision*.

J. Piron, JM. Escoffre, **A. Novell**, A. Zeghimi, and A. Bouakaz "Enhanced gene transfection using ultrasound and Vevo Micromarker<sup>®</sup> microbubbles", *Molecular Pharmaceutics*, 2011 *en révision*.

### Actes de congrès:

**A. Novell**, S.M. van der Meer, M. Versluis, N. de Jong and A. Bouakaz, "Optimization of chirp reversal for ultrasound contrast imaging", *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*, New York, USA, October 2007, pp.2199-2202.

**A. Novell**, M. Legros, N. Felix and A. Bouakaz, "Nonlinear contrast imaging with Capacitive Micromachined Transducers", *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*, Beijing, China, November 2008, pp. 1108-1111.

- S. Ménigot, **A. Novell**, I. Voicu, A. Bouakaz and JM Girault "Adaptive contrast imaging: transmit frequency optimization", *Physics Procedia*, Santiago, Chile, January 2009, pp. 667-676.
- A. Novell** and A. Bouakaz, "Exploitation of multi-frequency excitation for contrast agent imaging", *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*, Roma, Italy, September 2009, pp. 1223-1226.
- S. Ménigot, **A. Novell**, A. Bouakaz and JM. Girault "Improvement of the power response in contrast imaging with transmit frequency optimization", *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*, Roma, Italy, September 2009, pp. 1247-1250.
- H. Moreschi, **A. Novell**, S. Callé, M. Defontaine and A. Bouakaz, "Characterization of viscoelastic properties of ultrasound contrast agents", *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*, Roma, Italy, September 2009, pp. 251-254.
- S. Ménigot, **A. Novell**, I. Voicu, A. Bouakaz and JM. Girault "Transmit Frequency Optimization for Ultrasound Contrast Agent Response", *Proc. of Meditech*, Cluj-Napoca, Romania, September 2009, pp. 181-185.
- A. Novell** and A. Bouakaz, "Implémentation de nouvelles méthodes d'imagerie ultrasonore sur un échographe ouvert", *5<sup>ème</sup> colloque interdisciplinaire en instrumentation C2I*, Le Mans, France, January 2010, pp. 445-452.
- J. Piron, K. Kaddur, **A. Novell**, JM. Escoffre and A. Bouakaz, "Enhanced gene transfection using ultrasound and Vevo Micromarker<sup>®</sup> microbubbles", *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*, San Diego, USA, October 2010, pp. 1586-1589.
- S. Ménigot, I. Voicu, M. Elkated Hachemi Amar, **A. Novell**, and JM. Girault "Adaptive matched filters for Contrast Imaging", *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*, San Diego, USA, October 2010, pp. 1728-1731.
- JM. Escoffre, C. Mannaris, **A. Novell**, L. Rio, ME. Meyre, M. Germain, M. Averkiou, and A. Bouakaz "High-intensity Focused Ultrasound-Mediated Doxorubicin Delivery with Thermosensitive Liposomes", *Proc. ISTU*, New York, USA, April 2011.
- S. Serrière, JM. Escoffre, S. Bodard, **A. Novell**, J. Vergote, J. Vercouillie, JC. Thiéry, S. Chalon and A. Bouakaz "Delivery of dopamine transporter tracer (PE2I) through blood brain barrier with ultrasound and microbubbles", *Proc. ISTU*, New York, USA, April 2011.

## Table des matières

Remerciements .....	5
Résumé .....	7
Abstract.....	8
Table des matières .....	11
Liste des tableaux .....	14
Liste des figures.....	15
Liste des annexes .....	22
<b>Introduction générale</b> .....	<b>23</b>
<b>Chapitre 1 Introduction à l'imagerie de contraste ultrasonore</b> .....	<b>27</b>
1.1 Généralités .....	27
1.2 Propriétés des agents de contraste.....	29
1.2.1 Définition des agents de contraste ultrasonore .....	29
1.2.2 Dynamique de la microbulle.....	31
1.3 Imagerie de contraste ultrasonore .....	35
1.3.1 Outils de quantification d'une image de contraste .....	36
1.3.2 Techniques d'imagerie de contraste .....	38
<b>Chapitre 2 Introduction aux transducteurs capacitifs micro-usinés : cMUTs</b> .....	<b>47</b>
2.1 Application des sondes cMUTs dans le domaine médical.....	48
2.2 Principe de fonctionnement des cMUTs.....	50
2.2.1 Description d'une cellule élémentaire cMUT .....	50
2.2.2 Procédés de fabrication.....	52
2.3 Caractérisation d'une sonde cMUT .....	53
2.3.1 Tension de collapse et régime de fonctionnement.....	53
2.3.2 Fréquence de résonance.....	56
2.3.3 Coefficient de couplage électromécanique .....	56
2.3.4 Comportement non linéaire du cMUT et modélisation .....	57
2.4 Comparaison entre sondes cMUT et PZT.....	59
<b>Chapitre 3 Non linéarité des cMUTs et adaptation à l'imagerie harmonique de contraste</b> .....	<b>61</b>
3.1 Introduction.....	61
3.2 Résumé de l'article .....	63

3.3	Article : Exploitation of Capacitive Micromachined Transducers for nonlinear ultrasound imaging .....	65
3.4	Etude complémentaire : Imagerie harmonique native avec une sonde cMUT... 87	
3.4.1	Dispositif expérimental.....	87
3.4.2	Résultats et discussion .....	88
3.5	Conclusions et perspectives :.....	91
<b>Chapitre 4</b>	<b>Application des cMUTs en imagerie de contraste : imagerie large bande ..</b>	<b>93</b>
4.1	Introduction.....	93
4.2	Résumé de l'article .....	93
4.3	Article: Wideband harmonic imaging of ultrasound contrast agent with a cMUT array.....	95
4.4	Conclusions et perspectives .....	118
<b>Chapitre 5</b>	<b>Imagerie par excitation multi-fréquentielles.....</b>	<b>119</b>
5.1	Introduction.....	119
5.2	Matériel et Méthodes .....	120
5.2.1	Description de la méthode par excitation multi-fréquentielles.....	120
5.2.2	Dispositifs expérimentaux .....	121
5.3	Résultats et discussion .....	123
5.3.1	Mesures acoustiques .....	123
5.3.2	Images et mesures sur le fantôme de flux.....	124
5.3.3	Evaluation avec une sonde cMUT .....	127
5.4	Conclusions et perspectives .....	128
<b>Chapitre 6</b>	<b>Imagerie par retournement de « chirps » : principe et vérifications expérimentales .....</b>	<b>131</b>
6.1	Introduction.....	131
6.2	Résumé de l'article .....	134
6.3	Article : Contrast agent response to chirp reversal: simulations, optical observations and acoustical verification.....	135
6.4	Etude complémentaire : influence des paramètres d'excitation.....	149
6.4.1	Influence de la fréquence.....	149
6.4.2	Influence de la bande passante .....	150
6.4.3	Influence de la pression acoustique .....	151
6.5	Conclusions et perspectives .....	152

<b>Chapitre 7</b>	<b>Etude comparative de séquences d'imagerie de contraste ultrasonore par retournement de « chirps »</b>	155
7.1	Introduction	155
7.2	Matériel et méthodes	157
7.2.1	Principe de l'imagerie par retournement de chirps	157
7.2.2	Dispositifs expérimentaux	158
7.2.3	Paramètres d'excitation et d'imagerie	159
7.2.4	Filtre de compression pour l'imagerie non linéaire	161
7.3	Résultats et discussion	164
7.3.1	Comparaison des signaux émis par le système	164
7.3.2	Résolution axiale et lobes secondaires	165
7.3.3	Etude comparative des différentes méthodes d'imagerie de contraste	166
7.3.4	Cinétique de destruction des agents de contraste	173
7.3.5	Evaluation de la méthode CRPM avec la sonde cMUT	174
7.3.6	Evaluation <i>in-vivo</i> chez la brebis avec une sonde cMUT	178
7.4	Conclusions et perspectives	179
	<b>Conclusions générales</b>	183
	Bibliographie	189
	Résumé	226
	Abstract	226

## Liste des tableaux

Tableau 1.I <i>Liste des principaux agents de contraste ultrasonore (Escoffre, Novell 2011)</i> .....	31
Table 3.I <i>Optimal parameters for linear compensation approach</i> .....	79
Table 3.II <i>Optimal parameters for nonlinear compensation approach</i> .....	79
Tableau 5.I <i>Mesures du CTR à partir des régions d'intérêt surlignées sur la Fig. 5.5 pour les 4 conditions</i> .....	127
Tableau 5.II <i>Mesures du SNR et du CTR pour les images présentées Fig. 5.6</i> .....	128
Tableau 7.I <i>Liste des signaux transmis pour l'ensemble des séquences évaluées</i> .....	160
Tableau 7.II <i>Réduction des différents signaux résultants pour chaque méthode à partir des signaux émis par la plateforme échographique</i> .....	165

## Liste des figures

Figure 1.1 <i>Image par microscopie d'un échantillon de microbulles BR-14<sup>®</sup></i> .....	30
Figure 1.2 <i>Oscillations d'une microbulle en fonction de la pression acoustique</i> .....	32
Figure 1.3 <i>Estimation de la fréquence de résonance d'un échantillon de bulles BR-14<sup>®</sup> par mesure d'atténuation au cours du temps.</i> .....	33
Figure 1.4 <i>Rein de lapin avant (à gauche) et après injection d'une solution de SonoVue<sup>®</sup> (à droite). Images réalisées par Sophie Serrière à la faculté de médecine de Tours.</i> .....	36
Figure 1.5 <i>Analyse spectrale de la réponse d'une bulle BR-14<sup>®</sup> de rayon 2,4 <math>\mu\text{m}</math>. L'excitation ultrasonore est un train d'onde de 64 cycles à 4 MHz à une pression de 150 kPa. La simulation a été réalisée à partir des paramètres de paroi définis par Frinking et al. (Frinking, Brochot 2010).</i> .....	38
Figure 2.1 <i>Schéma d'une cellule élémentaire de cMUT</i> .....	51
Figure 2.2 <i>Régimes de fonctionnement d'un élément de sonde cMUT (Novell 2007).</i> .....	56
Figure 2.3 <i>Analyses spectrales des réponses acoustiques d'un cMUT en fonction de la fréquence d'excitation pour <math>v_{ac} = 30 V_{pp}</math> et <math>V_{dc} = 100V</math>. La fréquence centrale du transducteur est de 7 MHz (Novell 2007).</i> .....	58
Figure 2.4 <i>Décomposition du comportement du cMUT en transformation non linéaire et linéaire</i> .....	58
Figure 2.5 <i>Comparaison de deux images d'un fantôme reconstruites en mode fondamentale avec des sondes PZT et cMUT. Les sondes 64-éléments sont connectées au système échographique Multi X et sont identiques en termes de pitch : 305 <math>\mu\text{m}</math>, de fréquence centrale : 4,5 MHz et d'élévation : 8 mm. Les images sont réalisées à 4,5 MHz avec un <math>MI=0,45</math>. La dynamique est de 50 dB.</i> .....	60
Figure 3.1 <i>Schematics of linear and nonlinear compensation approaches.</i> .....	71
Figure 3.2 <i>Schematic of the experimental setup.</i> .....	72
Figure 3.3 <i>Measured harmonic to fundamental ratio as a function of applied voltage ratio. Experimental data points are represented by cross marks. Solid line corresponds to the fitted curve.</i> .....	74
Figure 3.4 <i>Harmonic to fundamental ratio as a function of amplitude and phase of the cancellation signal for the linear compensation approach.</i> .....	75
Figure 3.5 <i>Harmonic to fundamental ratio as a function of amplitude and phase of the cancellation signal for the nonlinear compensation approach.</i> .....	76

Figure 3.6 *Frequency spectra of the measured output pressure without compensation (solid), after linear compensation (dashed) and after nonlinear compensation (dotted) when 1 cMUT element is excited.*..... 77

Figure 3.7 *Harmonic to fundamental ratio as a function of cancellation component parameters for 4 neighboring cMUT elements using the linear compensation approach.* ..... 78

Figure 3.8 *Harmonic to fundamental ratio as a function of cancellation component parameters for 4 neighboring cMUT elements using the nonlinear compensation approach.* ..... 78

Figure 3.9 *Spectra of the measured output pressure without compensation (solid), after optimal linear compensation (dashed) and after optimal nonlinear compensation (dotted) when 32 inter-connected cMUT elements are excited.* ..... 80

Figure 3.10 *Spectra of the measured output pressure without compensation (solid), after optimal linear compensation (dashed) and after optimal nonlinear compensation (dotted) when a 2 cycles Gaussian pulse is transmitted.*..... 81

Figure 3.11 *Frequency spectra of the scattered signals from a thin wire using 32 inter-connected cMUT elements in transmit without compensation, after optimal linear compensation and after optimal nonlinear compensation. The frequency spectrum of the scattered signal from the wire when a PZT transducer is used in transmit is also given.* . 82

Figure 3.12 *Frequency spectra of the scattered signals from SonoVue<sup>®</sup> microbubbles using 32 inter-connected cMUT elements in transmit without compensation, after optimal linear compensation and after optimal nonlinear compensation. The frequency spectrum of the scattered signal from the microbubbles when a PZT transducer is used in transmit is also given.*..... 83

Figure 3.13 *Profil axial de l'onde émise par la sonde cMUT à la fréquence fondamentale pour une focalisation électronique à 40 mm. Les profils sont présentés pour une excitation gaussienne de 2 cycles à 2,5 MHz et à 3,5 MHz.* ..... 87

Figure 3.14 *Profil axial de l'onde émise par la sonde cMUT à la fréquence harmonique sans compensation (courbe solide) et après compensation (courbe pointillée) pour une focalisation électronique à 40 mm. Les profils sont présentés pour une excitation gaussienne de 2 cycles à 2,5 MHz et à 3,5 MHz.* ..... 88

Figure 3.15 *Spectres des échos propagés pour une excitation à 2,5 MHz. Les résultats sont présentés sans compensation (A) et après compensation (B) pour une distance proche de la sonde (solide) à la focale (tirets) et loin de la sonde (pointillés).* ..... 89

Figure 3.16 *Spectres des échos propagés pour une excitation à 3,5 MHz. Les résultats sont présentés sans compensation (A) et après compensation (B) pour une distance proche de la sonde (solide) à la focale (tirets) et loin de la sonde (pointillés).* ..... 90

Figure 4.1 *Experimental setups for acoustical measurements (A) and for contrast agent imaging using a flow phantom (B).* ..... 102

Figure 4.2 *Spectra of SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses to 2.5 MHz transmitted pulses with 10% (solid), 30% (dotted) and 60% (dashed) bandwidths for a driving pressure of 200 kPa (A), 400 kPa (B) and 600 kPa(C). Measurements were realized with a 1MHz PZT transducer in receive mode.* ..... 104

Figure 4.3 *Signal to Noise Ratio from SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses for the subharmonic component (left) and the 2<sup>nd</sup> harmonic component (right) as a function of incident pressure and transmitted pulse bandwidth.* ..... 105

Figure 4.4 *Contrast to Tissue Ratio from SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses for the subharmonic component (left) and the 2<sup>nd</sup> harmonic component (right) as a function of incident pressure and transmitted pulse bandwidth. Tissue response was obtained using a thin wire as a solid reflector. The decrease of the CTR at the 2H for higher applied acoustic pressures can be ascribed to the nonlinear propagation effects in the media which generate a stronger 2H component.* ..... 106

Figure 4.5 *Normalized one-way sensitivity of cMUT probe as a function of frequency at 20 V<sub>pp</sub> (solid line) and 40 V<sub>pp</sub> (dotted line). The bandwidth for a PZT probe is displayed in dashed line.* ..... 107

Figure 4.6 *Hydrophone measurements of acoustic pressures transmitted at the focus of the cMUT probe for original (A) and compensated excitations (B). Both figures display transmitted pressure from the pulse 0° (top), the pulse 180° (middle) and after the addition of the two pulses (bottom).* ..... 108

Figure 4.7 *Power spectra of the acoustic pressures at the focus of the cMUT probe for the pulse 0° (A) and the pulse 180° (B). The spectra from original excitations are represented in solid line and the spectra from compensated excitation are in dotted line. Panel C displays the power spectra after the addition of the two pulses.* ..... 109

Figure 4.8 *In vitro B-mode pulse inversion images of a flow phantom containing a diluted solution of SonoVue<sup>®</sup> using a cMUT probe without compensation (A) and after linear compensation (B and C). (B) displays a 1.8 MHz to 8 MHz filtered image excluding the subharmonic component (2H only). Wideband images (SH+2H) after pulse inversion are*

*shown in (A and C). Each image is displayed with 40 dB dynamic range. The experiments were realized at 900 kPa and a frame rate of 8 Hz. .... 110*

Figure 4.9 *Panel A displays RF spectra of scattered power for the pulse 0° excitation from a region-of-interest in tissue (solid line) and from microbubbles (dotted line) with the cMUT probe when the optimal compensated signal is transmitted. Panel B shows the RF spectra after pulse inversion imaging. .... 111*

Figure 4.10 *Enhancement in Signal to Tissue Ratio (A) and Contrast to Tissue Ratio (B) obtained by the contribution of the subharmonic component in wideband pulse inversion imaging. The results are display for three excitation pulses of 10%, 30% and 60% bandwidth. .... 112*

Figure 5.1 *Illustration théorique de la section efficace de rétrodiffusion du tissu et des microbulles en fonction de la fréquence d'excitation. .... 120*

Figure 5.2 *Principe de l'approche par excitation multi-fréquentielles ..... 121*

Figure 5.3 *Spectres des échos diffusés par le fil (A), le BR-14® (B) et le SonoVue® (C) pour les 3 fréquences d'excitation (2,5 MHz, 4 MHz et 6 MHz). L'amplitude et la bande passante de chaque signal a été préalablement choisie de sorte que l'énergie diffusée par le fil soit égale pour les 3 fréquences. .... 124*

Figure 5.4 *Spectres des échos diffusés par le tissu (A), le BR-14® (B) et le SonoVue® (C) pour les 3 fréquences d'excitation (2,5 MHz, 4 MHz et 6 MHz). L'amplitude et la bande passante de chaque signal a été préalablement choisie de sorte que l'énergie diffusée par le tissu soit égale pour les 3 fréquences. .... 125*

Figure 5.5 *Images d'un flux de SonoVue® dans un fantôme Doppler. A : fondamentale 2,5 MHz, B : fondamentale 6 MHz, C : harmonique 2,5 MHz/ 5 MHz et D : après application de la méthode (soustraction des deux composantes 2,5 MHz et 6 MHz) ..... 126*

Figure 5.6 *Images d'un flux de SonoVue® dans un fantôme Doppler avec une sonde cMUT. Les images sont présentées après application de différentes méthodes. A : Multi-fréquences 2,5 MHz – 6 MHz, B : Multi-fréquences 2,5 MHz – 7 MHz, C : PI 2,5 MHz/ 5 MHz..... 127*

Figure 6.1 *Simulated diameter-time curves of a 5.2 μm (A,B), 8.2 μm (C,D) and 6.2 μm (D,E) SonoVue® microbubble interrogated with an up-sweep chirp (left) and down-sweep chirp (right) at a center frequency of 1.7 MHz and a driving pressure of 10 kPa. Panel (G) shows the frequency spectrum of 1.7 MHz transmitted chirps where resonance frequencies of a 5.2 μm, 6.2 μm and 8.2 μm bubbles diameter are represented. .... 141*

Figure 6.2 *Correlation coefficient of simulated diameter-time curves following up-sweep and down-sweep chirps at 10 kPa pressure amplitude, 50% bandwidth and 1.7 MHz center frequency.* ..... 142

Figure 6.3 *Measured diameter-time curves of a 10.7  $\mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble excited with an up-sweep chirp (A) and down-sweep chirp (B) at a center frequency of 1.7 MHz and a driving pressure of 120 kPa; (C) frequency spectrum of 1.7 MHz center frequency and 50% bandwidth transmitted chirps.*..... 143

Figure 6.4 *Measured diameter-time curves of a 5.1  $\mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble excited with up-sweep chirp (solid), and down-sweep chirp (dotted) at a driving pressure of 120 kPa, and a center frequency of 1.5 MHz (A) and 2.5 MHz (B). The frequency spectrum of the chirp excitations at 1.5 MHz (solid) and at 2.5 MHz (dashed) are displayed in C. ...* 144

Figure 6.5 *Measured diameter-time curves of a 3.05  $\mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble excited with an up-sweep chirp (solid) and a down-sweep (dotted) chirp at a center frequency of 1.7 MHz (A) and a driving pressure of 120 kPa. (B) the frequency spectrum of the excitation chirp signal.* ..... 145

Figure 6.6 *Transmission curve through SonoVue<sup>®</sup> microbubbles as a function of the frequency at a dilution of 1/2000.* ..... 146

Figure 6.7 *Transmitted up-sweep chirps at a center frequency of 1.5 MHz, a driving pressure of 340 kPa and a 50% bandwidth (top) and corresponding SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses (bottom).* ..... 146

Figure 6.8 *Transmitted up-sweep chirp and down-sweep chirp at a center frequency of 1.5 MHz, a driving pressure of 340 kPa and a 50% bandwidth (top) and corresponding SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses (bottom).* ..... 147

Figure 6.9 *Influence de la fréquence d'excitation sur le coefficient de corrélation entre les réponses de bulles obtenues par simulation pour des chirps croissants et décroissants, 50% de bande passante, à 10 kPa.* ..... 150

Figure 6.10 *Influence de la bande passante du signal d'excitation sur le coefficient de corrélation entre les réponses de bulles obtenues par simulation pour des chirps croissants et décroissants centrés à 1,7 MHz, à 10 kPa.*..... 151

Figure 6.11 *Influence de la pression acoustique sur le coefficient de corrélation entre les réponses de bulles obtenues par simulation pour des chirps croissants et décroissants, 50% de bande passante et centrés à 1,7 MHz.* ..... 152

Figure 7.1 *Schéma d'une séquence par retournement de chirps*..... 158

Figure 7.2 Comparaison des différents signaux d'excitation transmis .....	161
Figure 7.3 Compression d'un chirp à enveloppe rectangulaire de temps $T$ (A) et de modulation fréquentielle $B$ (B). Le signal obtenu par corrélation et ses caractéristiques sont présentés en (C). .....	163
Figure 7.4 Signaux émis par la plateforme échographique pour trois méthodes d'imagerie : PIPM (A), CR (C), CRPM (F). Les signaux compressés pour les chirps et les signaux résultants sont présentés respectivement dans la colonne du milieu et celle de droite....	165
Figure 7.5 Comparaison des résolutions axiales mesurées pour une impulsion (55% de bande passante) et un chirp (55 % de bande passante) après compression, centrés à 2.5 MHz (A). Comparaison des lobes secondaires mesurés après compression pour des chirps 8 cycles à enveloppe rectangulaire et enveloppe gaussienne (B).....	166
Figure 7.6 Comparaison de différentes méthodes d'imagerie de contraste in-vitro pour un MI de 0,22. ....	168
Figure 7.7 Mesures du SNR et du CTR sur 5 acquisitions en fonction de la méthode d'imagerie implémentée. ....	170
Figure 7.8 Réponses fréquentielles après compression dans les tissus (à gauche) et les agents de contraste (à droite) pour trois techniques d'imagerie (CPM, CR, CRPM). Pour l'ensemble des cas, la courbe solide correspond à la réponse du chirp UPF et les pointillés à la réponse après application de la méthode de détection.....	171
Figure 7.9 Spectres des réponses aux chirps UPF et DNF pour une bulle de BR-14 <sup>®</sup> d'un diamètre de 5,1 $\mu\text{m}$ à 120 kPa. Les mesures optiques ont été effectuées avec la caméra Brandaris. ....	172
Figure 7.10 Mesures de la réponse des bulles en fonction du temps dans le cas d'excitations par modulation d'amplitude pour des impulsions (rouge) et combinés au retournement de chirps (bleu).....	173
Figure 7.11 Mesures hydrophones des signaux émis à la sortie de la sonde cMUT pour un chirp original (A), après compensation linéaire (B), après compensation non linéaire (C) et après combinaison des deux compensations (D). Les spectres fréquentiels correspondants sont montrés dans le panneau (E). ....	175
Figure 7.12 Mesures hydrophones des signaux émis à la sortie de la sonde cMUT pour un chirp croissant (A) et après compensation optimale (B). Les signaux émis par la sonde pour un chirp décroissant et après compensation optimale sont présentés respectivement en (C) et (D). Les spectres fréquentiels correspondants sont montrés dans le panneau (E). ....	177

Figure 7.13 *Imagerie de contraste in-vitro d'un flux de SonoVue<sup>®</sup> par CRPM avec une sonde piézoélectrique (A) puis cMUT sans compensation (B) et après compensation (C) pour un MI=0,25 à 2,5 MHz.* ..... 178

Figure 7.14 *Détection d'agents de contraste dans une carotide de brebis par imagerie fondamentale (à gauche), harmonique (au centre) et CRPM (à droite) pour un MI=0,25.* ..... 179

## Liste des annexes

Annexe 1. <i>Etude du phénomène de micro-courant créé par une bulle sous l'effet d'ultrasons</i> .....	201
Annexe 2. <i>Characterization of Nonlinear Viscoelastic Properties of Ultrasound Contrast Agents</i> .....	207
Annexe 3. <i>Implémentation de méthodes d'imagerie de contraste dans la plateforme échographique ouverte Multi X</i> .....	213

# **Introduction générale**



Les ultrasons sont couramment employés dans le milieu médical pour le diagnostic (e.g. échographie) et la thérapie (e.g. HIFU). Peu coûteuse et rapide d'utilisation, l'échographie se présente comme une modalité d'imagerie non invasive. Actuellement, l'imagerie par ultrasons est principalement utilisée en obstétrique pour le suivi du développement fœtal, en cardiologie ou encore en radiologie pour le dépistage de tumeurs dans divers organes. Depuis son introduction dans le domaine médical, l'échographie connaît une évolution permanente. Les progrès incessants en termes d'appareillage et de traitement d'image ont permis la visualisation d'organes et la détection de pathologies jusque-là difficilement décelables. Une des avancées majeure fut apportée par l'introduction du mode Doppler. L'analyse du flux sanguin est aujourd'hui largement utilisée pour le diagnostic des pathologies des vaisseaux et du cœur (e.g. sténose, anévrisme, ...). Depuis près de vingt ans, les produits de contraste se sont révélés comme un outil intéressant pour l'étude de la vascularisation des tissus. Ces produits, composés de microbulles de gaz, sont aujourd'hui utilisés en clinique pour l'évaluation de la perfusion cardiaque ou encore la détection de tumeurs hépatiques. Injectés par voie intraveineuse dans l'organisme, ils accentuent significativement la réflexion sanguine et, de ce fait, permettent la visualisation de vaisseaux habituellement non observables. Néanmoins, suivant le patient et l'application clinique, leur détection peut s'avérer délicate en raison de la forte réflexion des tissus. Ainsi, de nombreuses recherches se sont orientées vers une meilleure compréhension des propriétés physiques et acoustiques des microbulles dans le but de développer de nouvelles méthodes de détection adaptées aux produits de contraste. De nos jours, la plupart des techniques utilisées en routine reposent sur l'imagerie non linéaire. Toutefois, l'efficacité de ces méthodes reste souvent limitée par les capacités des transducteurs piézoélectriques classiques.

Les récents développements, en termes de matériaux et de procédés de transduction ultrasonore offrent de nouveaux horizons à l'échographie (e.g. réseaux 2D, imagerie haute fréquence). Depuis une dizaine d'années, les transducteurs capacitifs micro-usinés (cMUTs) tentent de s'imposer comme une alternative viable aux transducteurs piézoélectriques classiques. Un des atouts majeur du cMUT réside en sa large bande passante. Cet avantage offre la possibilité d'imager différentes réponses non linéaires ou encore d'exploiter plus efficacement les propriétés de diffusion des microbulles. Le cMUT représente, par conséquent, un véritable intérêt pour l'imagerie de contraste. Cependant, de par sa nature, le cMUT a un comportement non linéaire le rendant incompatible avec les techniques d'imagerie de contraste traditionnelles. Son utilisation dans ce domaine apparaît donc comme un défi technologique.

C'est dans ce cadre que s'inscrivent les travaux de cette thèse. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer le potentiel des cMUTs en imagerie non linéaire et de proposer des méthodes efficaces de détection de contraste tirant avantage de la technologie de ces transducteurs.

Le **premier chapitre** de ce manuscrit est dédié à la présentation des agents de contraste ultrasonore. Ce chapitre introduit les diverses techniques d'imagerie employées en routine pour la détection spécifique des produits de contraste dans l'organisme. Une introduction à la technologie cMUT est ensuite présentée dans le **chapitre 2**. Le principe de fonctionnement ainsi que les différentes caractéristiques mécaniques, électriques et acoustiques du transducteur capacitif sont ainsi abordés.

La non linéarité du transducteur et son potentiel pour l'imagerie harmonique sont discutés dans le **chapitre 3**. Dans ce contexte, deux approches visant à compenser ce comportement indésirable sont proposées et évaluées expérimentalement. L'intérêt de la compensation pour l'imagerie de contraste est illustré dans le **chapitre 4** où des images sont réalisées avec une sonde cMUT à partir d'une séquence classique par inversion de phases. Dans ce chapitre, nous démontrons également que la large bande passante du transducteur cMUT permet de récupérer les réponses harmonique et subharmonique des agents de contraste, améliorant, de ce fait, l'efficacité des méthodes standards de contraste.

La suite du manuscrit est consacrée à la présentation des nouvelles approches de détection de contraste et à leurs évaluations avec une sonde cMUT. Le **chapitre 5** explore une approche reposant sur l'émission simultanée de deux fréquences. Cette technique exploite les différentes propriétés de diffusion des tissus et des microbulles en fonction de la fréquence d'excitation. L'intérêt de la sonde cMUT réside dans l'optimisation du choix des fréquences transmises. Les deux derniers chapitres sont axés sur la méthode par retournement de chirps. Les chirps se présentent comme une alternative intéressante permettant de contourner le compromis entre sensibilité et résolution. Dans le **chapitre 6**, nous démontrons que le sens de la variation fréquentielle du chirp modifie la réponse des bulles. Ces résultats sont validés par simulations, mesures optiques et acoustiques. D'autre part, la dépendance de la méthode au phénomène de résonance est clairement identifiée. Finalement, la méthode par retournement de chirps est comparée puis combinée aux séquences d'imagerie de contraste traditionnelles dans le **chapitre 7**. Des mesures *in-vitro* et *in-vivo* mettent en évidence l'intérêt du retournement de chirps pour la détection de contraste. Les avantages apportés par l'utilisation de la sonde cMUT sont également discutés. Enfin la conclusion et les perspectives de ce travail sont présentées.

# Chapitre 1

## Introduction à l'imagerie de contraste ultrasonore

### 1.1 Généralités

L'introduction de produits de contraste ultrasonore a engendré une véritable évolution pour l'examen échographique (Tranquart, Correas 2007). Dès 1968, Gramiak et Shah ont mis en évidence une amélioration de l'échogénicité du sang lors de l'injection d'une solution saline contenant de petites bulles de gaz (Gramiak and Shah 1968). Ces bulles de gaz présentent la particularité d'osciller sous l'action d'une onde ultrasonore renvoyant ainsi un écho important. Par la suite, de nombreux développements ont été réalisés pour obtenir des agents de contraste composés de microbulles plus stables et suffisamment petites pour franchir les capillaires pulmonaires (Keller, Glasheen 1989, Schneider, Arditi 1995).

Jusqu'au début des années 1990, l'imagerie de contraste fût limitée par la sensibilité des techniques conventionnelles (e.g. mode B fondamental) qui ne permettaient pas la visualisation d'agents de contraste en présence de tissus. L'échographie de contraste a connu un important essor avec l'introduction de l'imagerie harmonique améliorant considérablement la détection de la réponse issue des microbulles (Schrope and Newhouse 1993). Depuis une quinzaine d'années, la recherche s'est accentuée sur la caractérisation des microbulles et sur l'implémentation de nouvelles méthodes d'imagerie. De nombreuses études se sont alors orientées vers la modélisation et l'observation du comportement des bulles soumises à une onde ultrasonore (de Jong, Cornet 1994, Marmottant, Van Der Meer 2005). Ces travaux ont permis l'élaboration de nouvelles méthodes d'imagerie basées sur les propriétés acoustiques spécifiques des agents de contraste (e.g. diffusion, atténuation). En fonction de l'excitation ultrasonore, les microbulles oscillent en générant, en plus de la composante fondamentale ( $f_0$ ), des composantes non linéaires à des entiers multiples de la fréquence transmise ( $2f_0$ ,  $3f_0$ ,  $4f_0$ ,  $5f_0$  ...). Actuellement, la composante à  $2f_0$  est principalement exploitée pour générer une image appelée image harmonique. L'amplitude, la fréquence et la forme de l'onde transmise ont un rôle prépondérant dans la réponse non linéaire de la microbulle. Des techniques d'imagerie harmonique dites multi-impulsionnelles sont utilisées en routine comme l'inversion de phases

(Simpson, Chin 1999) ou la modulation d'amplitude (Brock-Fisher, Poland 1996). Néanmoins, la présence de non linéarités, créées par la distorsion de l'onde ultrasonore dans le milieu environnant, se révèle comme une contrainte à l'imagerie harmonique de contraste en dégradant la sensibilité des méthodes de détection. L'échographie de contraste est aujourd'hui essentiellement utilisée en clinique pour l'estimation de la perfusion myocardique (Miller and Nanda 2004), mais aussi pour l'évaluation du flux sanguin, la détection de lésions ou encore la vascularisation de tumeurs de nombreux organes (e.g. foie, rate, pancréas, sein, rein...) (Tranquart, Correas 2007, Wilson and Burns 2010).

Au cours de ces dernières années, un véritable intérêt s'est porté sur l'utilisation d'agents de contraste ultrasonore pour les applications thérapeutiques. En thérapie, les microbulles sont associées à des médicaments afin de permettre leur transfert efficace et ciblé au sein du tissu (Escoffre, Novell 2011, van Wamel, Kooiman 2006). Sous l'action de l'excitation ultrasonore, les oscillations des microbulles proches des cellules peuvent produire une perméabilisation transitoire des membranes cellulaires favorisant ainsi l'introduction de molécules exogènes dans ces cellules. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce processus appelé sonoporation. Les interactions bulles-ultrasons sont à l'origine de différents phénomènes physiques tels que les micro-flux acoustiques « microstreaming » (Wu 2002), des ondes de choc ou encore la formation de « micro-jets » (Ohl, Arora 2006). Les forces résultantes de ces phénomènes induisent la formation de pores ou l'ouverture de canaux au niveau de la membrane cellulaire. De nos jours, de nombreux groupes de recherche travaillent sur l'optimisation des paramètres acoustiques (Meijering, Henning 2007) ainsi que sur le développement de nouveaux agents de contraste (Li, Tachibana 2003, Mehier-Humbert, Yan 2007) pour augmenter l'efficacité du transfert de molécules d'intérêt médical au sein des tissus. Une meilleure compréhension de ces phénomènes physiques impliqués est également nécessaire pour l'utilisation rationnelle de cette méthode en clinique. Des travaux sur l'étude du phénomène de « microstreaming » pour des bulles larges sont présentés en annexe 1.

De récents travaux ont proposé l'incorporation de médicaments à l'intérieur ou à l'extérieur de la coque des microbulles (Lentacker, de Smedt 2009). Sous l'application d'ondes ultrasonores de fortes intensités, les microbulles sont détruites et libèrent localement les médicaments. Cette technique présente l'avantage de pouvoir imager et contrôler la libération du médicament et de restreindre son action thérapeutique uniquement à la zone traitée par les ultrasons.

Ces études révèlent le fort potentiel des agents de contraste ultrasonore en imagerie et en thérapie. Une meilleure compréhension des propriétés acoustiques et des phénomènes physiques mis en jeu lors de l'application des ultrasons est nécessaire pour une utilisation rationnelle et optimisée des agents de contraste en clinique.

## 1.2 Propriétés des agents de contraste

### 1.2.1 Définition des agents de contraste ultrasonore

Les produits de contraste ultrasonore sont des microbulles gazeuses, non toxiques pour l'organisme, qui, sous l'excitation d'une onde ultrasonore, ont la particularité d'entrer en oscillation et de générer un écho important (de Jong, Bouakaz 2002). Ces agents sont injectés dans l'organisme par voie intraveineuse (bolus ou perfusion continue) pour augmenter l'échogénicité des vaisseaux sanguins et des cavités cardiaques. Une solution de contraste est composée de millions de bulles dont les tailles sont de l'ordre de quelques  $\mu\text{m}$  (0,5 à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre). Ces dernières doivent être assez petites pour franchir les capillaires pulmonaires avant de parvenir à la circulation systémique. Une image par microscopie d'un échantillon de microbulles BR-14<sup>®</sup> est présentée dans la Fig. 1.1

Les microbulles sont généralement composées d'un gaz lourd afin de réduire leur cinétique de dissolution dans le sang et d'augmenter ainsi la durée de l'examen échographique (plusieurs minutes) (Tranquart, Correas 2007). Ce gaz est entouré d'une coque dont la fonction est de protéger la bulle. L'épaisseur de la paroi varie de quelques nm à plusieurs centaines de nm. Elle est généralement composée de protéines, de phospholipides, de surfactants ou de polymères. Les microbulles encapsulées se révèlent beaucoup plus stables que des bulles dites nues. Il est alors possible de prolonger sensiblement la durée utile de l'écho fourni par l'agent de contraste. La composition et l'épaisseur de la paroi ont une influence directe sur le pouvoir réflecteur de la bulle (de Jong, Cornet 1994). D'autre part, les agents de contraste peuvent porter à leur surface des anticorps ou des ligands pour étudier des processus moléculaires comme l'angiogénèse tumorale (Ellegala, Leong-Poi 2003) ou induire un transfert ciblé de médicaments (Negishi, Omata 2010). De par la forte compressibilité du gaz, les microbulles sont des diffuseurs ultrasonores très efficaces. Le contraste de l'image dépend alors de la nature et de la concentration des agents de contraste ainsi que des paramètres acoustiques appliqués (e.g. la fréquence d'excitation, pression, la durée de l'excitation...).

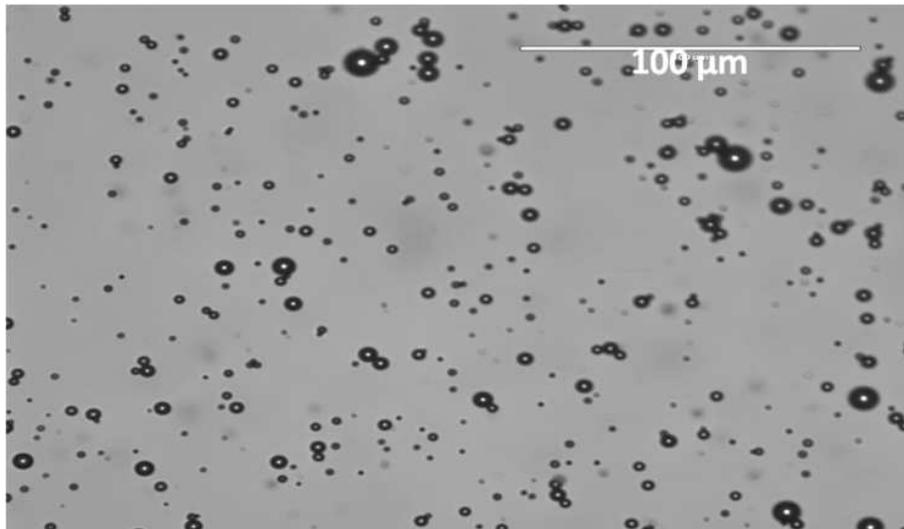


Figure 1.1 *Image par microscopie d'un échantillon de microbulles BR-14<sup>®</sup>*

De plus, selon la fréquence d'excitation, les microbulles peuvent se comporter comme des systèmes résonants (de Jong, Bouakaz 2002). Leur fréquence de résonance est dans la gamme des fréquences appliquées en échographie (1 - 10 MHz). Ce phénomène de résonance induit une augmentation de la réflexion des bulles.

Les agents de contraste SonoVue<sup>®</sup> et BR-14<sup>®</sup>, fournis par Bracco Research (F. Tranquart, Bracco, Genève), ont été utilisés dans les travaux de cette thèse. Les bulles SonoVue<sup>®</sup> (BR-1) sont composées d'hexafluorure de soufre (SF<sub>6</sub>) encapsulé par une paroi de phospholipides. Ces bulles présentent une distribution en taille comprise entre 1 et 12 µm et le diamètre moyen est de 2,5 µm. Après reconstitution, une solution de SonoVue<sup>®</sup> est constituée de 2.10<sup>8</sup> microbulles par mL (Schneider, Arditi 1995). Cet agent de contraste est commercialisé en Europe et son utilisation est homologuée en clinique. BR-14<sup>®</sup> est un produit de 3<sup>ème</sup> génération composé de bulles de perfluorobutane (C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>) stabilisées par une couche de phospholipides. De précédentes études ont montré une forte réponse acoustique de ces bulles ainsi qu'une augmentation de la persistance dans l'organisme (Schneider, Broillet 1997). BR-14<sup>®</sup> est actuellement à un stade préclinique et son utilisation se limite aux études expérimentales. Une liste des principaux agents de contraste ultrasonore est présentée dans le Tableau 1.I.

Microbubbles	Diameter (µm)	Shell composition	Surface charge	Gas	Available on Human
Albunex®	4.5	HSA	Negative	Air	
BR14®	2.6	Phospholipid	Neutral	C <sub>4</sub> F <sub>10</sub>	
Definity®	1.5	DPPC/DPPA/MP EG 5000-DPPE	Negative	C <sub>3</sub> F <sub>8</sub>	USA Australia
Levovist®	2-3	Galactose/PA	Negative	Air	Australia Europe
Optison®	3-5	HSA	Negative	C <sub>3</sub> F <sub>8</sub>	USA/ Europe
PESDA	4.7	HSA/dextrose	Negative	C <sub>4</sub> F <sub>10</sub>	
Sonazoid™	2.6	HEPS	Negative	C <sub>4</sub> F <sub>10</sub>	Japan
Sonidel MB101®	2.7	Stabilized lipid	Neutral	C <sub>4</sub> F <sub>10</sub>	
SonoVue®	2.5	DSPC/DPPG/PA	Negative	SF <sub>6</sub>	Europe China
Targeson®	2.5	Surface-modified lipid	Variable	C <sub>4</sub> F <sub>10</sub>	
Vevo Micromarker®	2.3-2.9	Polyethylene Glycol, Phospholipids	Negative	C <sub>4</sub> F <sub>10</sub> /N <sub>2</sub>	

HSA, human serum albumin; PA, palmitic acid; DSPC, distearoyl-phosphatidylcholine ; DPP, dipalmitoyl-phosphatidylcholine; DPPA, dipalmitoyl-phosphoric acid; MPEG 5000-DPPE, polyethyleneglycol 5000-dipalmitoyl phosphatidylethanolamine; HEPS, hydrogenated egg phosphatidyl serine  
C<sub>4</sub>F<sub>10</sub>, perfluorobutane; C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, octafluoropropane; SF<sub>6</sub>, sulfur-hexafluoride.

Tableau 1.I Liste des principaux agents de contraste ultrasonore (Escoffre, Novell 2011)

## 1.2.2 Dynamique de la microbulle

### 1.2.1 Interaction bulles-ultrasons

Une microbulle est assimilable à un réflecteur qui, à la suite d'une excitation, émet un écho dans toutes les directions. De par la forte compressibilité du gaz, la microbulle se présente comme un excellent diffuseur ultrasonore. Sa capacité de diffusion est fortement liée aux propriétés physiques de la bulle (e.g. compressibilité du gaz, densité, taille), au milieu environnant (e.g. compressibilité, densité), ainsi qu'aux paramètres d'excitation (e.g. fréquence d'excitation, pression...).

La propagation d'une onde ultrasonore dans un fluide modifie la pression locale instantanée. Une microbulle présente dans le milieu sera donc affectée par le passage de l'onde et oscillera suivant la phase de l'excitation ultrasonore. La bulle sera comprimée durant la phase positive de l'onde puis dilatée durant la phase négative. Les vibrations de la bulle

dépendent également de l'amplitude de la pression incidente. Soumise à de faibles amplitudes acoustiques, la bulle oscille linéairement en fonction des phases de la pression appliquée (Fig.1.2). Pour de fortes amplitudes d'excitation, les vibrations de la bulle deviennent asymétriques et résultent en une réponse acoustique non linéaire caractérisée par la génération d'harmoniques supérieures ( $2f_0$ ,  $3f_0$ ,  $4f_0$ ...) (Fig.1.2). Ce phénomène provient de la difficulté à comprimer la microbulle au-delà d'un rayon minimal.

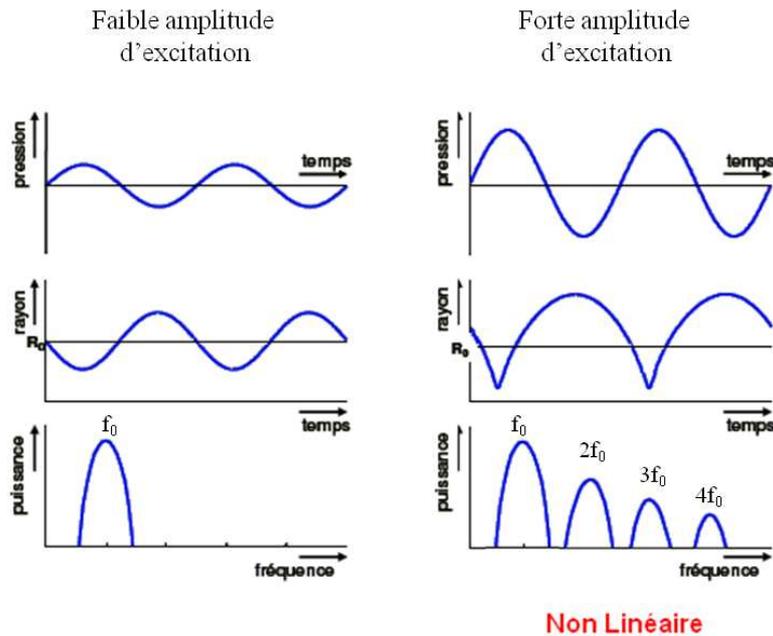


Figure 1.2 Oscillations d'une microbulle en fonction de la pression acoustique

D'autre part, sous l'effet d'une impulsion ultrasonore, le comportement d'une bulle peut être assimilé à celui d'un oscillateur harmonique amorti. La microbulle devient alors un système résonant capable d'emmagasiner un maximum d'énergie à sa fréquence de résonance. A cette fréquence, les oscillations de la bulle sont maximales. Une première approche négligeant la tension de surface et la viscosité permet d'estimer simplement la fréquence de résonance d'une bulle à partir de l'équation de Minnaert (Minnaert 1933):

$$f_{res} = \frac{1}{2\pi R} \sqrt{\left(\frac{3\kappa p_0}{\rho}\right)} \quad (1.1)$$

Avec  $R$  : le rayon instantané de la bulle,  $\kappa$  : le coefficient polytropique du gaz,  $p_0$  : la pression ambiante,  $\rho$  : la densité du milieu.

Toutefois, un agent de contraste est composé d'un ensemble de microbulles de tailles différentes ayant chacune leur propre fréquence de résonance. Par conséquent, la résonance de l'agent de contraste dépend de la distribution en taille des bulles. Expérimentalement, la fréquence de résonance d'une solution de bulles peut être estimée à partir de mesures d'atténuation (Shi and Forsberg 2000). A la résonance, l'onde ultrasonore traversant le nuage de bulles est fortement atténuée. Un exemple de mesures d'atténuation est présenté Fig. 1.3 pour une solution BR-14<sup>®</sup>. Pour cet échantillon, la fréquence de résonance est considérée autour de 2,5 MHz.

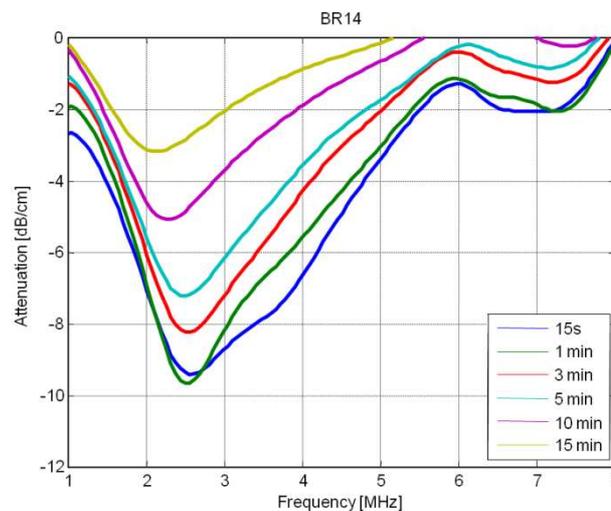


Figure 1.3 Estimation de la fréquence de résonance d'un échantillon de bulles BR-14<sup>®</sup> par mesure d'atténuation au cours du temps.

En fonction de l'excitation, les microbulles agissent comme des réflecteurs non linéaires capables de vibrer à des fréquences harmoniques. Leur réponse acoustique porte donc une signature non linéaire spécifique, différente de celles des tissus biologiques. Cette propriété est utilisée en imagerie pour extraire et distinguer la réponse des bulles de celle des tissus. Dans une étude présentée en annexe 2, le degré de non linéarité de différents agents de contraste a été évalué à partir de la mesure du coefficient B/A (Wu and Tong 1997). Ces mesures démontrent une forte non linéarité des bulles (B/A 700 fois supérieur à celui de l'eau) qui dépend de l'excitation et de la nature de la solution de contraste.

### 1.2.2 Modélisation du comportement d'une microbulle

#### Cas d'une bulle nue :

Au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, de nombreuses recherches ont été menées sur la modélisation de la dynamique d'une microbulle. Dès 1917, Lord Rayleigh présentait un modèle simple

décrivant l'effondrement d'une cavité sphérique dans un liquide incompressible (Rayleigh 1917). En 1949, Plesset modélisa la dynamique d'une bulle de vapeur soumise à une pression acoustique (Plesset 1949) et prit en considération la tension de surface au niveau de l'interface liquide/vapeur. L'équation du mouvement fut ensuite adaptée par Noltingk et Neppiras pour une bulle de gaz (Noltingk and Neppiras 1950). Par la suite, l'intégration de la viscosité du milieu conduisit à l'équation connue sous le nom de Rayleigh-Plesset (Lauterborn 1976):

$$\rho \left( R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) = \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - \frac{2\sigma}{R} + p_v - p_0 - P(t) \quad (1.2)$$

Avec  $\rho$  : la masse volumique du milieu,  $R$  : le rayon instantané de la bulle,  $\dot{R}$  : la vitesse instantanée de la bulle,  $\ddot{R}$  : l'accélération de la bulle,  $R_0$  : le rayon initial de la bulle,  $\sigma$  : la tension de surface,  $\kappa$  : le coefficient polytropique du gaz,  $\mu$  : la viscosité,  $p_0$  : la pression ambiante,  $p_v$  : la pression de vapeur et  $P(t)$  : la pression acoustique.

Par la suite, Keller et Miksis ont proposé une version améliorée de cette équation en tenant compte de l'amortissement induit par le rayonnement de la bulle (Keller and Miksis 1980). Cette équation connue sous le nom de Keller-Miksis s'écrit sous la forme (Brenner, Hilgenfeldt 2002) :

$$\rho \left[ R\ddot{R} \left( 1 - \frac{\dot{R}}{c} \right) + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \left( 1 - \frac{\dot{R}}{3c} \right) \right] = \left( 1 + \frac{\dot{R}}{c} + \frac{R}{c} \frac{d}{dt} \right) \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - \frac{2\sigma}{R} + p_v - p_0 - P(t) \quad (1.3)$$

Avec  $c$  : la célérité du milieu

#### Cas d'une bulle encapsulée :

Le premier modèle théorique pour une bulle encapsulée a été proposé en 1994 par de Jong *et al.* (de Jong, Cornet 1994). L'équation du mouvement décrite dans cette étude fut établie à partir des paramètres mécaniques (e.g. élasticité, frottements) de la paroi d'une bulle d'Albunex<sup>®</sup>. Les auteurs font également apparaître une constante d'amortissement composée de termes d'origine visqueuse, thermique et rayonnée. L'amortissement induit par les frottements de la coque est également considéré. En 1995, Church introduit les paramètres de viscoélasticité et d'épaisseur de la paroi ainsi que le module de cisaillement dans l'équation de Rayleigh-Plesset (Church 1995). Par la suite, d'autres modèles ont été développés afin

d'optimiser ces équations (Doinikov and Dayton 2007, Hoff, Sontum 2000, Morgan, Allen 2000). En 2005, Marmottant *et al.* ont proposé un modèle pour de larges amplitudes d'excitation (Marmottant, Van Der Meer 2005). Dans cette étude, la tension de surface varie en fonction du rayon de la microbulle. Selon la pression acoustique, la bulle peut osciller suivant trois différents régimes: flambage (buckling), élastique ou rupture :

$$\sigma(R) = \begin{cases} 0 & R \leq R_{flambage} \\ \chi \left( \frac{R^2}{R_{flambage}^2} - 1 \right) & R_{flambage} \leq R \leq R_{cassure} \\ \sigma_{eau} & R \geq R_{rupture} \end{cases} \quad (1.4)$$

L'équation du mouvement de la bulle est alors définie telle que :

$$\rho \left( R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) = \left( p_0 + \frac{2\sigma(R_0)}{R_0} \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} \left( 1 - \frac{3\kappa\dot{R}}{c} \right) - \frac{4\kappa_s\dot{R}}{R^2} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - \frac{2\sigma(R)}{R} - p_0 - P(t) \quad (1.5)$$

Avec  $\chi$  : l'élasticité de la paroi et  $\kappa_s$  : sa viscosité. L'état de flambage de la paroi permet de décrire le comportement asymétrique de « compression-only » d'une bulle (de Jong, Emmer 2007). Sous certaines conditions d'excitation, la compression de la bulle est plus importante que son expansion. Les différents modèles théoriques développés pour le comportement d'un agent de contraste sont présentés dans la thèse de Marcia Emmer (Emmer 2009) et, plus récemment, dans une revue publiée par Doinikov et Bouakaz (Doinikov and Bouakaz 2011).

### 1.3 Imagerie de contraste ultrasonore

Les récents développements en termes de méthodes d'imagerie et la mise à disposition de nouveaux agents de contraste ont permis une évolution considérable de l'examen échographique (Tranquart, Correas 2007, Wilson and Burns 2010). Au cours des années, les microbulles se sont révélées être un outil intéressant dans plusieurs domaines tels que la cardiologie (e.g. estimation de la perfusion cardiaque) ou encore la cancérologie (e.g. suivi de la néo-vascularisation tumorale). Un exemple d'images d'un rein de lapin est donné Fig. 1.4 avant et après injection de SonoVue®. La présence d'agents de contraste dilués dans le sang permet de visualiser la vascularisation du rein.

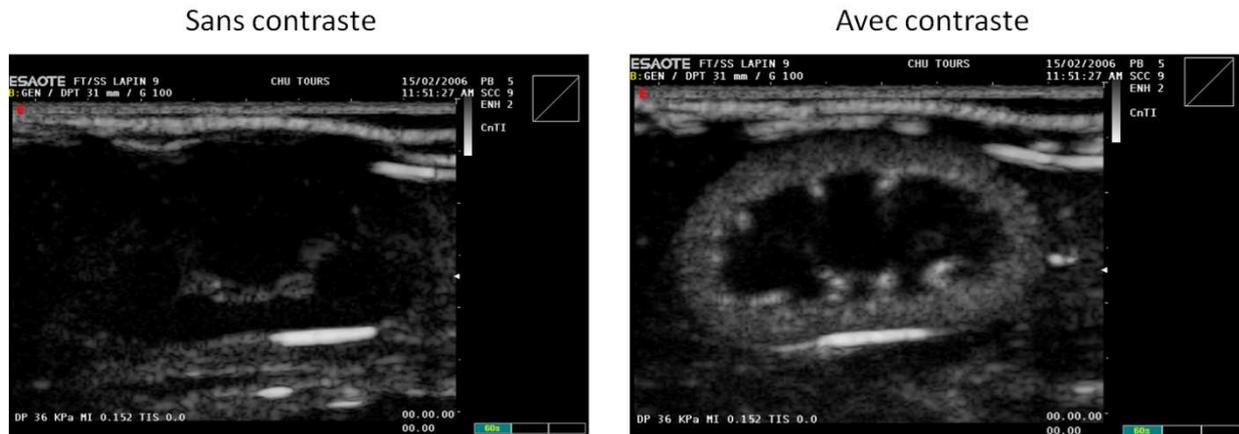


Figure 1.4 Rein de lapin avant (à gauche) et après injection d'une solution de SonoVue® (à droite). Images réalisées par Sophie Serrière à la faculté de médecine de Tours.

### 1.3.1 Outils de quantification d'une image de contraste

#### L'index mécanique

L'index mécanique (MI) est utilisé en échographie pour contrôler les effets biomécaniques engendrés par les ultrasons (Abbott 1999). L'application d'un fort MI peut induire des phénomènes de cavitation ou des hémorragies dans les organes les plus sensibles (Abbott 1999). En application clinique, cet index ne doit pas excéder 1,9. Il est défini par le quotient de la pression négative (en MPa) sur la racine carrée de la fréquence d'excitation (en MHz) :

$$MI = \frac{P_-}{\sqrt{f_0}} \quad (1.6)$$

L'index mécanique constitue un des paramètres fondamentaux de l'imagerie de contraste ultrasonore (de Jong 2002). Pour un faible MI (< 0,1), les microbulles réfléchissent principalement de façon linéaire. Toutefois, à ces pressions, la réponse des bulles reste faible et leur détection peut s'avérer délicate. L'augmentation de la pression acoustique implique un comportement non linéaire des bulles (Fig. 1.2). Ce régime est généralement utilisé pour la détection d'agents de contraste (mode harmonique). Dans la plupart des cas, un index mécanique compris entre 0,1 et 0,5 correspond au meilleur compromis entre sensibilité, sélectivité et destruction (Tranquart, Correas 2007). Au delà d'un seuil (> 0,5), la pression acoustique est suffisamment élevée pour engendrer une rupture de la paroi entourant la bulle. Ceci résulte en la libération du gaz et en la disparition rapide des agents de contraste. Le seuil de pression dépend fortement de la taille et de la composition de la microbulle. Pour certaines applications (e.g. perfusion myocardique), des séquences nécessitant de forts MI (e.g. séquence

flash ou imagerie déclenchée) sont utilisées pour, dans un premier temps, détruire les agents de contraste puis estimer la cinétique de remplissage du réseau vasculaire (Tranquart, Correas 2007).

### Le rapport signal sur bruit

Le rapport signal sur bruit (SNR) est utilisé pour estimer la sensibilité d'une image. Le rapport, exprimé en dB, est défini pour une région d'intérêt (ROI) par :

$$SNR_{dB} = 10 \log_{10} \left( \frac{P_{signal}}{P_{bruit}} \right) = 10 \log_{10} \left( \frac{\sum_{ROI} |x_{signal}|^2}{\sum_{ROI} |x_{bruit}|^2} \right) \quad (1.7)$$

Le bruit présent dans les systèmes échographiques (e.g. électronique, sonde, ..) empêche la détection des échos les plus faibles. Généralement, pour un MI compris entre 0,1 et 0,5, la forte échogénicité des microbulles permet de récupérer un écho suffisamment important pour être observé. Cependant, dans le cas de la visualisation de petits vaisseaux, la faible concentration d'agents de contraste induit une réponse des bulles proche du niveau du bruit. Le SNR est alors insuffisant pour détecter un écho. Un grand intérêt est donc porté au développement de techniques rehaussant le SNR.

### Le rapport contraste sur tissu

L'efficacité d'une méthode d'imagerie de contraste est généralement quantifiée par le rapport de la puissance diffusée par les microbulles à la puissance diffusée par les tissus avoisinants (Bouakaz, Frigstad 2002). Ce rapport, nommé CTR, est défini tel que :

$$CTR_{dB} = 10 \log_{10} \left( \frac{P_{bulles}}{P_{tissus}} \right) = 10 \log_{10} \left( \frac{\sum_{ROI} |x_{bulles}|^2}{\sum_{ROI} |x_{tissus}|^2} \right) \quad (1.8)$$

Un faible CTR est synonyme d'une mauvaise sélectivité. Il est alors difficile de distinguer les milieux perfusés des tissus non perfusés. Au contraire, un fort CTR correspond à un excellent contraste entre les microbulles et le tissu environnant, favorisant ainsi la visualisation du flux sanguin. La plupart des nouvelles méthodes de détection de bulles sont élaborées dans le but d'optimiser ce rapport.

### 1.3.2 Techniques d'imagerie de contraste

Selon l'excitation ultrasonore, les bulles peuvent vibrer, en plus de la composante fondamentale en  $f_0$ , à d'autres fréquences non linéaires ( $f_0/2$ ,  $3f_0/2$ ,  $2f_0$ ,  $3f_0$ ,  $4f_0, \dots$ ). Pour une microbulle de taille fixe, la génération de ces harmoniques dépend essentiellement de l'amplitude, de la fréquence et de la forme du signal d'excitation. Les différentes composantes harmoniques générées par une bulle sont illustrées Fig. 1.5. La courbe présentée est obtenue à partir de la réponse simulée d'une bulle BR-14<sup>®</sup> de rayon 2,4  $\mu\text{m}$  en utilisant les paramètres définis par Frinking et al. (Frinking, Brochot 2010). Le signal d'excitation est à une fréquence  $f_0$  de 4 MHz et la pression est de 150 kPa.

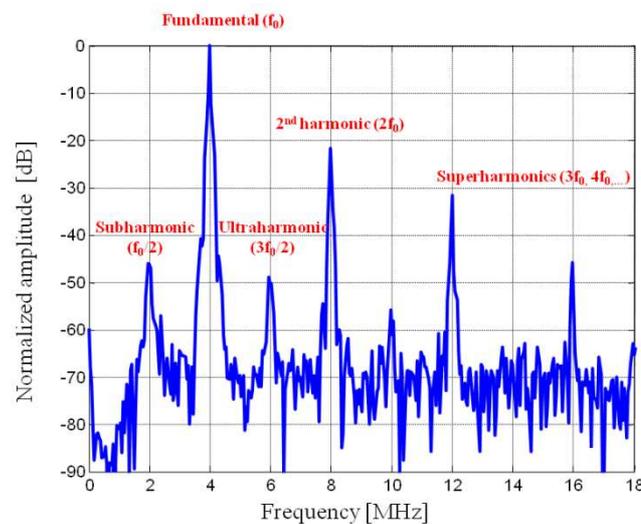


Figure 1.5 *Analyse spectrale de la réponse d'une bulle BR-14<sup>®</sup> de rayon 2,4  $\mu\text{m}$ . L'excitation ultrasonore est un train d'onde de 64 cycles à 4 MHz à une pression de 150 kPa. La simulation a été réalisée à partir des paramètres de paroi définis par Frinking et al. (Frinking, Brochot 2010)*

La réponse des microbulles peut donc être composée de l'ensemble de ces fréquences. Cette spécificité des agents de contraste a été largement exploitée au cours de ces vingt dernières années pour l'élaboration de nouvelles techniques permettant d'améliorer la détection des microbulles. Ces méthodes peuvent être regroupées en deux catégories selon le nombre d'impulsions utilisées en transmission.

#### 1.3.2.1 Méthodes mono-impulsionnelle

##### Imagerie fondamentale :

Dans un premier temps, la réponse des agents de contraste a été principalement observée à la fréquence centrale du signal d'excitation (e.g. imagerie fondamentale ou conventionnelle

mode B). Dans ce cas, une impulsion est transmise à la fréquence  $f_0$  et l'image est reconstruite à la même fréquence. De part leur très forte capacité de diffusion à la fréquence d'excitation, l'utilisation de microbulles en mode B a apporté une amélioration significative de l'échogénicité dans différents organes (e.g. cavités cardiaques, reins). Néanmoins, cette technique a montré ses limites pour la détection de microbulles en présence de tissus fortement échogènes (e.g. myocarde) ou encore en imagerie de petits vaisseaux dans lesquels la concentration de bulles est faible (de Jong, Frinking 2000).

### Imagerie harmonique :

L'imagerie harmonique fût l'une des premières modalités développées pour l'imagerie de contraste (Schrope and Newhouse 1993). Contrairement aux microbulles, les tissus ont la propriété de se comporter comme des réflecteurs linéaires. Ainsi, lorsque qu'une onde ultrasonore est transmise, les tissus réfléchissent uniquement à la fréquence d'excitation alors que les microbulles, du fait de leurs vibrations non linéaires, réfléchissent à de multiples fréquences (fondamentale et harmoniques). Cette propriété a largement été utilisée pour distinguer la réponse des tissus de celle des bulles. Le mode harmonique standard (ou second harmonique) consiste en la transmission d'une onde à la fréquence fondamentale  $f_0$ . Les échos récupérés sont ensuite filtrés autour de la fréquence  $2f_0$  pour former l'image harmonique (2H). Comparée à l'imagerie fondamentale, cette méthode permet une meilleure détection des microbulles car la réponse linéaire des tissus est supprimée (augmentation du CTR). L'utilisation de fréquences plus élevées en réception accentue également la résolution latérale de l'image.

Néanmoins, la faible bande passante des sondes échographiques usuelles (typiquement 70 - 80 % à  $-6$  dB) constitue une contrainte importante pour l'imagerie harmonique car elle limite considérablement le choix des fréquences. Afin d'opérer dans la gamme de sensibilité du transducteur ultrasonore, la fréquence d'excitation est généralement choisie à  $2/3$  de la fréquence centrale de la sonde et le signal harmonique est recueilli autour de  $4/3$  de cette même fréquence (Hossack, Mauchamp 2000). D'autre part, pour une application optimale de la méthode, il est nécessaire de transmettre un signal d'excitation à bande étroite. En effet, en cas de recouvrement fréquentiel entre les composantes fondamentale et harmonique, une composante linéaire résiduelle à deux fois la fréquence émise apparaît après filtrage. Les échos provenant des tissus deviennent alors visibles et réduisent le contraste de l'image. La méthode implique donc la transmission d'un signal plus long ( $>$  à 2 cycles) au détriment de la résolution

axiale. Ce compromis entre résolution et sensibilité reste un défi majeur en imagerie harmonique.

De plus, la génération d'une réponse non linéaire des microbulles implique la transmission d'amplitudes acoustiques élevées. Ces fortes pressions engendrent des distorsions dans l'onde acoustique qui s'accumulent durant sa propagation dans le milieu (Hamilton and Blackstock 1998). Cette distorsion, attribuée à la propagation non linéaire, résulte en la génération d'une composante en  $2f_0$  qui est réfléchi linéairement par les bulles et les tissus. Cette composante produit une réponse harmonique des tissus et dégrade le contraste de l'image (CTR).

### Imagerie sous-harmonique (ou subharmonique) :

Récemment, de Jong *et al.* ont reporté une nouvelle propriété non linéaire des microbulles appelée « compression-only » (de Jong, Emmer 2007). Dans cette étude, les auteurs ont observé une réponse asymétrique des bulles pour de faibles pressions acoustiques (50 kPa). Ce comportement se caractérise par une forte compression de la bulle durant la phase de pression positive alors que, soumise à une pression négative, son expansion reste faible. Cette asymétrie est attribuée à l'état de flambage de la paroi décrit dans le modèle de Marmottant *et al.* (Marmottant, Van Der Meer 2005). De récentes études ont suggéré un lien entre le comportement « compression-only » et la génération de sous-harmoniques (SH) (Frinking, Gaud 2009, Sijl, Rozendal 2008). La vibration sous-harmonique d'une bulle a été étudiée pour la première fois par Eller et Flynn en 1969 (Eller and Flynn 1969). Dans cette étude, les auteurs ont révélé la présence de vibrations à une fréquence correspondant à la moitié de la fréquence d'excitation. La génération de SH apparaît lorsque la pression incidente dépasse un seuil acoustique (Shi, Forsberg 1999). Shankar *et al.* ont montré que ce seuil dépend des propriétés mécaniques de la bulle (e.g. viscosité, élasticité...) et est minimal lorsque la fréquence d'excitation est proche de deux fois la fréquence de résonance de la bulle (Shankar, Krishna 1999). Pour une fréquence optimisée, la génération de SH peut être obtenue pour de faibles pressions incidentes évitant ainsi la destruction des microbulles (Chomas, Dayton 2002).

Depuis la fin des années 90, plusieurs groupes de recherche ont exploité cette composante non linéaire pour l'imagerie de contraste dans le but d'augmenter le CTR. En effet, la fréquence sous-harmonique présente l'avantage de ne pas être sensible à la propagation non linéaire aux pressions et fréquences utilisées habituellement en imagerie (Shankar, Dala Krishna 1998). Dans l'étude de Forsberg *et al.*, il a été démontré le potentiel de l'imagerie subharmonique (SHI) pour la détection d'agents de contraste (Forsberg, Shi 2000). L'onde

d'excitation est alors transmise à la fréquence  $f_0$  puis l'image est reconstruite à partir de l'écho filtré autour de la fréquence  $f_0/2$ . L'utilisation de la composante SH a également été évaluée pour l'imagerie intravasculaire à haute fréquence. Les résultats ont démontré une augmentation du CTR comparé à des méthodes d'imagerie harmonique standard (e.g. imagerie harmonique) (Goertz, Frijlink 2006).

### Imagerie superharmonique :

Dès 1999, Haider et Chiao ont proposé d'utiliser les composantes harmoniques d'ordre supérieur pour l'imagerie ultrasonore non linéaire (Haider and Chiao 1999). Dans cette étude, la séparation des différentes composantes non linéaires est effectuée à partir de la convolution spectrale de l'écho récupéré. En 2002, Bouakaz *et al.* ont évalué l'utilisation des composantes superharmoniques (3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> harmoniques) pour l'imagerie de contraste (Bouakaz, Frigstad 2002). Soumise à de fortes excitations ultrasonores, les microbulles peuvent vibrer, en plus de la fréquence harmonique ( $2f_0$ ), à d'autres composantes fréquentielles supérieures ( $3f_0$ ,  $4f_0$ ,  $5f_0$ ) (de Jong, Bouakaz 2002). A ces fréquences, la propagation non linéaire dans les tissus est moins prononcée. Le mode superharmonique permet donc d'augmenter le CTR en réduisant les échos provenant des tissus non perfusés. Dans leur étude, Bouakaz *et al.* ont mesuré un CTR 30 dB supérieur à celui obtenu en mode second harmonique (Bouakaz, Krenning 2003). Néanmoins, cette méthode nécessite la conception d'une sonde capable de transmettre à la fréquence  $f_0$  et de recevoir les différentes composantes harmoniques en  $3f_0$ ,  $4f_0$  et  $5f_0$  (Bouakaz, Krenning 2003, van Neer, Matte 2010). La solution proposée consiste à concevoir une sonde où différents éléments sont intercalés : la moitié des éléments, utilisés en émission, sont centrés à la fréquence d'excitation  $f_0$  alors que l'autre moitié des éléments, uniquement utilisés en réception, sont centrés autour de la fréquence  $4f_0$ .

### 1.3.2.2 Méthodes multi-impulsionnelles

#### Imagerie par inversion de phases (PI) :

L'imagerie par inversion de phases (PI) s'est rapidement imposée comme une des méthodes standards d'imagerie de contraste (Simpson, Chin 1999). Cette technique permet de sélectionner et accentuer la composante 2H renvoyée par le milieu. De plus, contrairement à l'imagerie harmonique classique, la technique PI présente l'avantage de pouvoir être utilisée avec des signaux larges bandes offrant, ainsi, un meilleur compromis entre sensibilité et résolution. L'imagerie PI consiste en la transmission de deux impulsions successives où la

seconde impulsion ( $p_2$ ) est déphasée de  $180^\circ$  par rapport à la première ( $p_1$ ). Dans un milieu linéaire tel que les tissus, la réponse à la seconde excitation est la réplique inversée de la première. La somme des deux échos est donc nulle. En revanche, pour un réflecteur non linéaire tel que les microbulles, la réponse à la seconde impulsion est différente et la somme des deux réponses résulte en un signal non nul dont l'amplitude dépend du degré de non linéarité. Lors de la somme, l'ensemble des composantes non linéaires paires ( $2f_0, 4f_0, 6f_0, \dots$ ) sont conservées et additionnées alors que les composantes impaires sont éliminées ( $f_0, 3f_0, 5f_0, \dots$ ). Toutefois, la bande passante restreinte des transducteurs limite essentiellement la méthode à l'observation de la fréquence à  $2f_0$ . D'autre part, la sensibilité de la méthode PI permet l'utilisation de faibles MI évitant, ainsi, la destruction des bulles. Toutefois, une séquence PI requiert la transmission de deux ondes décalées dans le temps. Durant ce court laps de temps, le mouvement des tissus empêche la suppression complète du signal linéaire et dégrade le contraste de l'image. Simpson *et al* ont proposé de combiner le PI à l'imagerie Doppler (Simpson, Chin 1999). Le Doppler, utilisé pour détecter le mouvement des bulles, nécessite la transmission de plusieurs impulsions successives. Le signe de chaque impulsion est alterné durant la séquence d'excitation. Le spectre Doppler obtenu après traitement permet alors d'extraire uniquement la composante non linéaire induite par la réflexion des agents de contraste. La combinaison des deux méthodes (PID) s'est révélée comme un outil efficace pour l'estimation en temps réel de la perfusion cardiaque (Tiemann, Lohmeier 1999). D'autre part, Frinjlink *et al.* ont montré que l'émission de plusieurs impulsions successives (7 ou plus) accentue la suppression de la composante fondamentale de plus de 11 dB (Frijlink, Goertz 2008) par rapport à une séquence classique de PI (2 cycles). La méthode, basée sur l'évaluation du 2<sup>nd</sup> harmonique, reste néanmoins limitée par le phénomène de propagation non linéaire, qui diminue le CTR, et par le nombre d'impulsions qui réduit la cadence d'images.

### Imagerie par modulation d'amplitude (PM) :

La technique de modulation d'amplitude ou modulation de puissance est utilisée pour détecter les non linéarités d'ordres pairs et impairs (Brock-Fisher, Poland 1996). La contribution de différentes composantes non linéaires améliore le SNR et donc la sensibilité de la méthode. Elle consiste en la transmission de deux impulsions successives à différentes amplitudes. Par exemple, la seconde impulsion ( $p_2$ ) est transmise à la moitié de l'amplitude de la première impulsion ( $p_1$ ) telle que :  $p_2 = 0.5 p_1$ . L'écho récupéré suite à la deuxième excitation est ensuite multiplié par un facteur 2 puis soustrait de la réponse de la première impulsion.

Dans le cas de réflecteurs linéaires tels que les tissus, les échos s'annulent. Par contre, la variation de l'amplitude modifie le degré de non linéarité dans la réponse des microbulles. Pour une faible amplitude d'excitation, les bulles ont un comportement quasi-linéaire alors qu'une forte pression incidente induit des distorsions dans la réponse des bulles résultant en la génération de composantes non linéaires (Fig. 1.2). La génération de ces harmoniques engendre également une perte d'énergie à la fréquence fondamentale. Par conséquent, la soustraction des deux échos résulte en l'apparition d'une composante en  $f_0$ , appelée fondamentale non linéaire, et de composantes harmoniques ( $2f_0, 3f_0, \dots$ ) issues de la réponse des agents de contraste.

### Méthode par inversion de phases et modulation d'amplitude (PIPM) :

En 2005, Eckersley *et al.* ont évalué l'intérêt de la combinaison des deux méthodes d'inversion de phases et de modulation d'amplitude (Eckersley, Chin 2005). La seconde impulsion est transmise telle que :  $p_2 = -2p_1$ . Dans cette étude, un gain en CTR de 4 dB est obtenu par rapport à la méthode PI seule. Cette augmentation est attribuée à une meilleure préservation de l'ensemble des composantes non linéaires ( $f_0, 2f_0, 3f_0$ ).

### Méthode CPS :

Depuis plusieurs années, les séquences d'impulsion de contraste (CPS) sont implémentées dans le module d'imagerie de contraste des systèmes Acuson (Siemens Healthcare, Mountain View, CA) (Phillips 2001). La méthode CPS est également basée sur la combinaison des modulations de phase et d'amplitude. Une séquence de trois impulsions est transmise telle que :  $p_1 = -2p_2 = p_3$ . Comparée à la méthode PID, la séquence CPS a montré une augmentation du CTR comprise entre 12 dB ( $MI < 0.2$ ) et 30 dB ( $MI > 1$ ). La transmission de trois impulsions réduit les artéfacts liés aux mouvements de la cible et améliore la suppression de la composante linéaire au détriment de la cadence image.

### Imagerie par soustraction d'impulsions :

Très récemment, Borsboom *et al.* ont présenté une méthode de détection de contraste par soustraction d'impulsions (Borsboom, Bouakaz 2009). Le principe repose sur la transmission de plusieurs ondes successives de durées différentes. Dans un premier temps, une impulsion  $p_1$  de durée  $T_1$  est transmise dans le milieu. Ensuite, une seconde impulsion  $p_2$  de durée  $T_2$  est envoyée de sorte que l'onde soit retardée de  $T_1$ . Un dernier signal,  $p_3$ , est défini tel que :  $p_3 = p_1 + p_2$  et sa durée :  $T_3 = T_1 + T_2$ . Finalement, les échos provenant de  $p_1$  et  $p_2$  sont soustraits à

p<sub>3</sub>. Pour de fortes pressions acoustiques, l'état des bulles varie en fonction de la durée de l'excitation. L'émission de longs trains d'onde induit la libération du gaz et accélère la destruction des microbulles. Par conséquent, la réponse des bulles est modifiée au cours de l'impulsion. Les résultats obtenus montrent une suppression de plus de 20 dB des échos provenant des tissus alors que la réponse des agents de contraste est préservée. De plus, la méthode présente l'avantage de pouvoir être combinée aux séquences usuelles d'imagerie de contraste (PI et PM).

### Méthode par modulation radiale :

L'imagerie par modulation radiale, appelée aussi SURF (Second-order Ultrasound Field imaging) se présente comme une méthode intéressante pour l'imagerie de contraste haute résolution (Bouakaz and de Jong 2004, Masoy, Standal 2008). Cette technique propose l'émission de deux signaux superposés à des fréquences différentes. Une première excitation basse fréquence (BF) est transmise pour moduler la taille de la bulle au cours du temps. Traditionnellement, la fréquence de cette onde est choisie autour de la fréquence de résonance des bulles (e.g. 0.5 MHz - 2 MHz) pour accentuer le phénomène de modulation radiale. Les propriétés de diffusion des agents de contraste dépendent de la taille des microbulles et, par conséquent, varient durant les phases de compression et de dilatation. Une excitation haute fréquence (HF) est alors ajoutée au signal BF pour imager la bulle durant ces différentes phases. L'onde HF est appliquée sur un pic de compression ou un pic de raréfaction de la BF. Typiquement, la fréquence de l'onde HF est 7 à 10 fois supérieure à la BF (e.g. 3 - 14 MHz) afin d'éviter les interactions fréquentielles entre les deux composantes transmises et permettre une détection haute résolution. Le schéma classique de la méthode SURF consiste en l'émission de deux impulsions bi-fréquentielles successives. Dans une première impulsion, le signal HF est positionné sur une phase de compression de la composante BF. La seconde impulsion, transmise quelques instants après, est composée des mêmes signaux mais la BF est inversée. Le signal HF est ainsi placé sur un pic de raréfaction. La bulle est donc imagée dans un premier temps dans un état de compression, puis dans un état d'expansion. En réception, la composante BF est éliminée par filtrage. Les deux échos HF sont ensuite soustraits pour extraire la réponse des bulles et supprimer le signal provenant des tissus.

Dans une première approche, Deng *et al.* ont démontré que l'émission simultanée d'une onde HF permettait de visualiser les changements d'états des bulles induits par la BF (Deng,

Lizzi 2000). En 2007, Bouakaz *et al.* ont validé ces résultats par mesures optiques des oscillations d'une bulle soumise simultanément à deux composantes fréquentielles (Bouakaz, Versluis 2007). Plus récemment, une évaluation *in-vivo* de la méthode SURF a été présentée par Masoy *et al.* (Masoy, Standal 2008). Après injection de SonoVue<sup>®</sup>, des CTR compris entre 15 dB et 40 dB ont été mesurés dans différentes régions d'un rein de cochon démontrant ainsi l'efficacité de la méthode pour la détection d'agents de contraste. Des optimisations telles que la gestion des temps de retard ou encore la prise en compte de la propagation non linéaire dans le milieu ont été apportées par la suite (Hansen and Angelsen 2009). Toutefois, la technique nécessite la conception d'une sonde dédiée spécifiquement à cette application, capable de transmettre 2 fréquences séparées d'un facteur 10.

A travers ces méthodes, le comportement non linéaire des microbulles est à chaque fois exploité pour améliorer la détection des agents de contraste. Actuellement, selon le constructeur, les modules contrastes disponibles sur les échographes commercialisés utilisent principalement les séquences PI, PM ou encore CPS. Ces techniques sont utilisées en routine lors d'exams cliniques nécessitant l'injection de produits de contraste. Les différents paramètres acoustiques (MI, fréquence) dépendent essentiellement de l'application et de la solution de contraste injectée.

Le travail de cette thèse est orienté vers le développement de nouvelles méthodes d'imagerie basées sur les propriétés spécifiques des agents de contraste. Ces techniques sont élaborées pour tirer avantage de la technologie des transducteurs capacitifs micro-usinés (cMUTs). Le prochain chapitre est consacré à la présentation des cMUTs. Nous présenterons leur principe de fonctionnement ainsi que leurs différentes caractéristiques.



## Chapitre 2

# Introduction aux transducteurs capacitifs micro-usinés : cMUTs

Le corps humain se caractérise par une forte hétérogénéité tissulaire (os, organes, graisse, sang, etc.) rendant complexe son observation par ultrasons. La sonde ultrasonore joue un rôle prépondérant dans la qualité de l'examen échographique. Le choix d'une sonde adaptée aux caractéristiques de la zone à visualiser (profondeur, atténuation, taille de la fenêtre d'observation, etc.) est donc nécessaire et requiert l'utilisation d'une fréquence ou d'un design spécifique. Depuis quelques années, le développement des sondes échographiques a connu un essor important avec l'apparition de nouveaux modes d'imagerie (2D, 3D, contraste, haute fréquence, etc.). Une sonde ultrasonore consiste en un transducteur permettant de convertir une énergie électrique en une énergie mécanique et inversement. Aujourd'hui, la majorité des transducteurs conventionnels utilise des matériaux piézoélectriques tels que les céramiques en Titano-Zirconate de Plomb (PZT). En transmission, le champ électrique appliqué modifie la taille du matériau et génère une onde acoustique qui se propage dans le milieu. Inversement, en réception, l'écho ultrasonore engendre une contrainte mécanique sur le matériau induisant une modification du champ électrique. Le signal électrique résultant est ensuite récupéré pour former l'image échographique.

Au cours des années 80-90, l'émergence des matériaux piézo-composites dans le domaine médical (200 kHz – 20 MHz) a permis d'accroître la sensibilité des transducteurs (Hossack and Auld 1992, Ritter, Geng 2000). Généralement, les matériaux piézo-composites sont constitués de bâtonnets en céramique PZT entourés de polymère. Toutefois, cette technologie impose une plus grande complexité de fabrication signifiant des coûts de production plus élevés.

Dans le domaine de l'imagerie haute fréquence, le Polyfluorure de Polyvinylidene (PVDF) s'est imposé comme le matériau de base (25 MHz – 100 MHz) malgré une faible sensibilité par rapport aux céramiques PZT. En plus d'une large bande passante supérieure à 100%, le PVDF apporte une grande flexibilité mécanique facilitant la focalisation géométrique du transducteur (Foster, Harasiewicz 2000). Il est également largement utilisé dans la fabrication d'hydrophone.

Plus récemment, de nombreuses recherches ont été menées sur les transducteurs ultrasonores micro-usinés (MUT). Comparée aux transducteurs PZT conventionnels, cette nouvelle technologie permet d'obtenir une plus large bande passante en émission et en réception tout en préservant la sensibilité. Depuis leur apparition au milieu des années 90, les cMUTs (Transducteurs Capacitifs Micro-Usinés), se sont rapidement révélés comme une alternative intéressante aux transducteurs piézoélectriques pour l'imagerie médicale ultrasonore (Caliano, Carotenuto 2005). Un cMUT est constitué d'un ensemble de cellules capacitives (quelques  $\mu\text{m}$  d'épaisseur) composées d'une électrode fixe au substrat (en silicium : Si) et d'une électrode libre (membrane en nitrure de silicium). Un grand intérêt est porté à la large bande passante qu'offre ce type de transducteur ( $>$  à 100%) (Huang, Haeggstrom 2006). En raison de sa capacité à recevoir des échos avec des fréquences allant jusqu'à 4 ou 5 fois la fréquence émise, la large bande passante offre la possibilité de réaliser de l'imagerie non linéaire. Le cMUT présente d'autres avantages tels que l'utilisation de matériaux non toxiques, l'intégration de systèmes électroniques et une réduction des coûts de production.

Proche du principe des cMUTs, la technologie pMUT (Transducteur Piézoélectrique Micro-Usinés) consiste en un dépôt de film piézoélectrique sur une membrane en silicone (Akasheh, Myers 2004). Sous l'excitation d'un signal électrique, le PZT produit une contrainte induisant une vibration de la membrane et, par conséquent, la génération d'une onde acoustique. De par leurs performances acoustiques (large bande passante et bonne sensibilité) et leurs designs compacts, les applications des pMUTs s'orientent vers l'imagerie 3D et l'imagerie haute fréquence.

L'originalité des travaux présentés dans cette thèse réside dans l'exploitation de transducteur ultrasonore cMUT pour l'imagerie de contraste. Ce chapitre introductif présente le principe de fonctionnement de la technologie cMUT et ses caractéristiques qui seront exploitées pour l'imagerie non linéaire.

### 2.1 Application des sondes cMUTs dans le domaine médical

Jusqu'au début des années 90, les transducteurs capacitifs étaient principalement exploités pour la fabrication d'émetteurs ou de capteurs aériens tels que les haut-parleurs et les microphones. Un très bon état de l'art des diverses applications aériennes des cMUTs est présenté dans la thèse de Nicolas Sénépond (Sénépond 2010). De nombreuses investigations ont également été menées sur la conception de sondes cMUT dédiées au Contrôle Non

Destructif (CND) des matériaux. Les récents progrès en termes de micro-fabrication et de systèmes micro-électromécaniques (MEMS) ont permis leur introduction dans le domaine médical. Aujourd'hui, de nombreuses études ont mis en avant leur intérêt dans divers domaines d'application.

La technologie cMUT s'adapte parfaitement à la conception de réseaux à 2 dimensions (2D). Contrairement aux piézoélectriques, la structure des cMUTs permet l'utilisation de procédés (e.g. flip-chip) simplifiant grandement les interconnexions nécessaires pour ce type de réseau. Ceci se révèle être un véritable atout pour le développement de sondes en 3 dimensions (3D). En 2008, Wygant *et al.* ont reconstruit des images volumétriques (3D) obtenues à partir d'un réseau cMUT 2D (16x16 éléments centrés à 5 MHz) combiné à un circuit intégré (Wygant, Zhuang 2008). Avec ce système, les auteurs mettent en avant la conception de sondes 3D cMUTs plus simples à réaliser, plus sensibles (intégration de plus d'éléments) et moins coûteuses.

Par ailleurs, les procédés de fabrication de cMUTs permettent de produire aisément et en grande quantité des dispositifs ultrasonores de quelques microns de largeur. Cet avantage fait du cMUT une technologie très prometteuse pour l'imagerie haute résolution. Dans l'étude présentée par Yeh *et al.*, il a été proposé d'utiliser les transducteurs capacitifs en régime non linéaire afin d'accentuer la transmission de hautes fréquences (Yeh, Oralkan 2005). Des images d'œil de lapin réalisées à 10 MHz et 20 MHz démontrent la capacité du cMUT pour l'imagerie haute résolution.

En mai 2009, la première sonde ultrasonore cMUT, nommée « mappie », dédiée à l'imagerie du sein a été commercialisée par Hitachi Medical Corporation (Hitachi Medical Corporation 2009). Profitant de la large bande passante offerte par la technologie cMUT, le groupe Hitachi propose une sonde haute résolution dont l'impédance acoustique est proche de celle du corps humain. Ce dernier point permet la transmission d'un maximum d'énergie dans la zone d'intérêt.

La bande passante des cMUTs a également été exploitée pour la conception d'hydrophones (Cristman, Oralkan 2009). L'intérêt de leur utilisation réside en la fabrication d'un capteur de pression plus sensible que les hydrophones traditionnels en PVDF. Dans leur étude, Cristman *et al.* ont développé un hydrophone cMUT 2D permettant de mesurer efficacement la pression acoustique sur une aire.

Par ailleurs, l'engouement créé autour de la thérapie par ultrasons (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité HIFU) depuis ces dernières années a engendré de nouveaux développements autour des cMUTs. Cette technique de thérapie non invasive permet de traiter localement une zone d'intérêt sans affecter le tissu environnant. Toutefois, la transmission de signaux de haute énergie reste limitée par les matériaux piézoélectriques qui produisent un échauffement rapide du transducteur lorsque de longs trains d'ondes sont transmis. En plus des autres avantages, le cMUT, fabriqué à base de silicone (excellent conducteur thermique), présente la particularité de ne pas être sensible à ces effets thermiques. Wong *et al.* ont démontré que l'utilisation d'un cMUT non focalisé (1,3 MPa crête-crête) pouvait engendrer une augmentation de la température du milieu de 14°C pour une durée d'excitation de 2,5 min (Wong, Watkins 2008). Dans le but d'augmenter la puissance rayonnée, les auteurs ont élaboré un transducteur à 8 anneaux concentriques (Wong, Kupnik 2010). Néanmoins, l'intensité acoustique transmise (max 85 W/cm<sup>2</sup>) reste encore bien inférieure à celle nécessaire en HIFU (1000 W/cm<sup>2</sup>). L'emploi de cMUTs pour la thérapie HIFU nécessite donc des développements particuliers passant par l'optimisation de la structure des éléments.

Nos travaux s'orientent vers l'exploitation des cMUTs en imagerie de contraste ultrasonore. Bien que le transducteur à base de cMUT présente de nombreux avantages, il nécessite toutefois d'être adapté à l'imagerie non linéaire.

## 2.2 Principe de fonctionnement des cMUTs

### 2.2.1 Description d'une cellule élémentaire cMUT

La structure d'une cellule élémentaire cMUT s'apparente à celle d'une capacité (Fig. 2.1). Une cellule classique se compose d'un substrat en silicium sur lequel repose une électrode inférieure et d'une membrane, généralement réalisée en nitrure de silicium, liée à une électrode supérieure. De chaque côté de la cellule, des supports sont ajoutés pour créer un espace entre le substrat et la membrane permettant à cette dernière de vibrer librement. Cette cavité est souvent formée de vide ou remplie d'air. Un élément traditionnel de sonde cMUT est constitué de plusieurs centaines de cellules élémentaires connectées en parallèle.



Figure 2.1 Schéma d'une cellule élémentaire de cMUT

Le principe de fonctionnement d'un cMUT repose sur la relation entre la génération de forces électrostatiques et le déplacement de la membrane. L'application d'une tension électrique induit une force électrostatique  $F_{el}$  entre les deux électrodes. Une tension continue (dite tension de polarisation)  $V_{dc}$  engendre une déflexion de la membrane alors qu'une tension alternative  $V_{ac}(t)$  entraîne une vibration à la même fréquence que l'excitation appliquée. La vibration de la membrane résulte en la génération d'une onde acoustique. Inversement, si la membrane est excitée par une onde ultrasonore, le déplacement de la membrane induit une variation de capacité mesurable. L'ajout d'une tension de polarisation  $V_{dc}$  est nécessaire pour une utilisation optimale du cMUT (Oralkan, Ergun 2002). Lors de l'application d'une tension alternative, ou sous l'excitation d'une onde ultrasonore en mode réception, cette tension permet le décollement de la membrane qui oscille alors plus librement. La tension de polarisation permet d'accroître la sensibilité et de favoriser la réponse linéaire du transducteur (Zhou, Reynolds 2004). En général, la tension appliquée  $V(t)$  est composée de la somme de la tension alternative  $V_{ac}(t)$  et de la tension continue (ou de polarisation)  $V_{dc}$ .

En émission, la génération d'ondes ultrasonores est directement liée aux forces électrostatiques produites entre les deux électrodes. Le calcul de ces forces s'obtient en assimilant une cellule cMUT à un condensateur plan (Yaralioglu, Ergun 2003). Pour un condensateur, ces forces dépendent de la hauteur effective  $h_{eff}$  entre les deux électrodes :

$$h_{eff} = h_{gap} + \frac{h_{mem}}{\epsilon_{mem}} \quad (2.1)$$

où  $h_{gap}$  est la hauteur de la cavité,  $h_{mem}$  l'épaisseur de la membrane (Fig. 2.1) et  $\epsilon_{mem}$  la permittivité relative de la membrane.

La capacité  $C$  d'un condensateur plan est donnée par :

$$C = \frac{A_{el}\epsilon_0}{h_{eff}-z} \quad (2.2)$$

avec  $A_{el}$  l'aire des électrodes,  $\varepsilon_0$  la permittivité diélectrique du vide et  $z$  le déplacement de la membrane. Durant l'excitation, la membrane liée à l'électrode supérieure, est en mouvement engendrant une variation de la distance entre les deux électrodes ( $h_{eff}-z$ ). La charge  $Q$  présente sur une électrode peut s'obtenir facilement :

$$Q = CV = \frac{A_{el}\varepsilon_0}{h_{eff}-z}V \quad (2.3)$$

Le champ électrique  $E$  généré entre les deux électrodes est donné par la relation :

$$E = \frac{V}{(h_{eff}-z)} \quad (2.4)$$

Par conséquent, nous pouvons en déduire la force électrique  $F_{el}$  appliquée sur l'électrode supérieure par l'électrode inférieure comme :

$$F_{el} = \frac{1}{2}QE = \frac{1}{2}\varepsilon_0 A_{el} \frac{V^2}{(h_{eff}-z)^2} \quad (2.5)$$

La force électrostatique induite est donc proportionnelle au carré de la tension appliquée et au carré du déplacement de la membrane. Cette dépendance non linéaire a une conséquence importante sur la forme de l'onde générée.

En mode réception, l'écho ultrasonore engendre la vibration de la membrane induisant une variation de la capacité du cMUT (éq. 2.2). Pour une tension  $V_{dc}$  fixe, cette variation de capacité entraîne une modification de la charge présente sur l'électrode (éq 2.3) permettant de mesurer une intensité  $I$  de signal :

$$I = \frac{dQ}{dt} \quad (2.6)$$

L'intensité du courant mesurée peut donc être directement reliée au déplacement de la membrane  $\Delta z$  engendré par la pression de l'écho ultrasonore de pulsation  $\omega$  (Ergun, Temelkuran 2001) :

$$I = \omega \varepsilon_0 A_{el} V_{dc} \frac{\Delta z}{h_{eff}^2} \quad (2.7)$$

### 2.2.2 Procédés de fabrication

Les procédés de fabrication des transducteurs cMUTs ont suivi les évolutions de la micro-électronique. Traditionnellement, la technique de micro-usinage de surface est utilisée pour la fabrication de cMUT (Haller and Khuri-Yakub 1996). Cette méthode nécessite plusieurs étapes : oxydation, dépôt de fines couches (entre quelques centaines de nanomètres et quelques microns), lithographie, perforations, attaque chimique. Dans un premier temps, une fine couche d'oxyde de silicium jouant le rôle de couche sacrificielle (couche éliminée durant le processus) est déposée sur la plaque de substrat. Une seconde couche (couche structurelle) de nitrure de

silicium, de faible résistivité, est ajoutée pour former la membrane. Une fine plaque de métal (e.g. or) correspondant à l'électrode supérieure est déposée sur le nitrure de silicium par évaporation. Ensuite, de petits canaux sont créés à travers la couche structurale afin d'atteindre la couche sacrificielle. La cavité entre la membrane et le substrat est alors obtenue par attaque chimique de la couche sacrificielle en introduisant une solution corrosive dans les canaux. A partir de ce procédé, plusieurs groupes ont travaillé sur l'utilisation de différents matériaux, produits et design, afin d'améliorer les performances du cMUT (Eccardt, Niederer 1996, Ergun, Huang 2005).

En 2002, la technique de « wafer bonding » a fait son apparition pour la fabrication de transducteur cMUT (Ergun, Huang 2002). Cette méthode repose sur le collage de deux tranches de silicium (wafers). Les différentes couches constituant le cMUT (substrat, électrodes, membrane) sont formées de la même façon que lors du micro-usinage de surface mais réparties sur deux wafers. Dans un premier temps, une oxydation est réalisée sur un premier wafer correspondant au bloc substrat et électrode inférieure. Cette étape permet de définir la profondeur de la cavité. Ensuite, le second wafer, composé de la membrane et de l'électrode supérieure, est collé sur le premier tel que la membrane soit positionnée sur les cavités. De récentes études ont essayé d'optimiser ce procédé (Logan and Yeow 2009, Park, Lee 2008). Comparé au micro-usinage de surface, le wafer bonding permet de diminuer le nombre d'étapes et offre une meilleure uniformité entre les membranes au détriment d'un coût de fabrication plus élevé.

### 2.3 Caractérisation d'une sonde cMUT

La caractérisation d'un transducteur cMUT nécessite la détermination de 3 paramètres principaux: la tension de collapse, la fréquence de résonance et le coefficient de couplage électromécanique.

#### 2.3.1 Tension de collapse et régime de fonctionnement

La tension de collapse ( $V_{crit}$ ) est une caractéristique importante d'un cMUT. Cette valeur correspond à la tension pour laquelle la membrane atteint le point critique. Au-delà de ce point, la membrane s'effondre sur l'électrode inférieure car la force élastique de la membrane ne compense plus la force électrostatique. En régime collapsé, le centre de la membrane est en contact avec l'électrode inférieure et ne peut plus vibrer contrairement aux bords qui continuent d'osciller librement. Ce régime est donc source de fortes vibrations non linéaires et, par

conséquent, génère une onde acoustique composée d'harmoniques. La détermination de la tension de collapse est donc nécessaire pour optimiser la sensibilité du cMUT sans atteindre le régime collapsé. Théoriquement, si la membrane est assimilée à un ressort de coefficient de raideur  $k$ , la force de rappel de la membrane  $F_{mem}$  peut s'écrire sous la forme (Yaralioglu, Ergun 2003):

$$F_{mem} = -kz \quad (2.8)$$

La force totale  $F_{tot}$  appliquée (électrostatique et mécanique) sur l'électrode supérieure est :

$$\Sigma F = F_{tot} = F_{el} + F_{mem} = \frac{1}{2} \varepsilon_0 A_{el} \frac{V^2}{(h_{eff}-z)^2} - kz \quad (2.9)$$

A l'équilibre (point critique), la somme des forces est nulle, la force électrostatique est égale à la force élastique :

$$\frac{1}{2} \varepsilon_0 A_{el} \frac{V_{crit}^2}{(h_{eff}-z_{crit})^2} = kz_{crit} \quad (2.10)$$

Avec  $V_{crit}$  la tension au point critique et  $z_{crit}$  le déplacement critique de la membrane. Par conséquent, la tension de collapse (critique) est égale à :

$$V_{crit} = \sqrt{\frac{2kz_{crit}}{\varepsilon_0 A_{el}}} (h_{eff} - z_{crit}) \quad (2.11)$$

L'équation (2.10) peut être écrite sous forme de polynôme du 3<sup>ème</sup> degré en fonction de  $x_{crit}$ . Dans le cas statique, la résolution de cette équation permet de déterminer une solution physique correspondant au point de collapse :

$$z_{crit} = \frac{h_{eff}}{3} \quad (2.12)$$

$$V_{crit} = \sqrt{\frac{8kh_{eff}^3}{27\varepsilon_0 A_{el}}} \quad (2.13)$$

Les équations (2.12) et (2.13) indique que la tension de collapse est atteinte pour un rapport 1/3 du déplacement de la membrane comparé à la hauteur de la cavité. Cette contrainte nuit considérablement à la sensibilité du transducteur.

Expérimentalement, la détermination de la tension de collapse s'effectue à partir de mesures de déplacement de la membrane par interférométrie laser (Oralkan, Bayram 2006). En statique, ce paramètre permet de définir trois différents modes de fonctionnement du transducteur suivant la tension de polarisation  $V_{dc}$  appliquée: conventionnel ( $V_{dc} < V_{crit}$ ), collapse ( $V_{dc} > V_{crit}$ ) et « snapback » correspondant au décollement de la membrane. Ce dernier régime est obtenu en faisant collapser la membrane puis en diminuant la tension appliquée. Typiquement, la tension  $V_{dc}$  favorisant au mieux un comportement linéaire du cMUT et offrant une sensibilité satisfaisante est estimée à 80% de la tension de collapse. Néanmoins, plusieurs études ont démontré l'intérêt du mode collapse qui offre notamment une meilleure sensibilité et une plus large bande passante (Huang, Haeggstrom 2006). Toutefois, la forte augmentation des non linéarités présentes dans la réponse acoustique est préjudiciable à l'imagerie harmonique.

La tension de collapse statique peut également être estimée à partir de mesures acoustiques en émission sur un élément cMUT. Dans ce cas, l'onde acoustique générée par le cMUT est mesurée proche du transducteur à l'aide d'un hydrophone pour une faible tension d'excitation. La Figure 2.2 représente la mesure de sensibilité en fonction de la tension de polarisation (Novell 2007) pour un élément de cMUT. Dans cette expérience, la tension de polarisation varie de 0 à  $V_{max}$  puis de  $V_{max}$  à 0. La tension de collapse  $V_{crit}$  est obtenue au maximum de sensibilité. De 0 à  $V_{crit}$  (régime conventionnel), l'amplitude de l'onde acoustique croît lentement puis fortement à l'approche de  $V_{crit}$ . L'augmentation brusque de sensibilité est typique à l'approche du collapse. A cette tension, le centre de la membrane s'effondre sur l'électrode inférieure. Néanmoins, la disparité entre les membranes liée aux problèmes de reproductibilité fait que certaines membranes d'un même élément peuvent collapser alors que d'autres opèrent toujours en régime conventionnel. Au-delà de la tension de collapse, la sensibilité décroît progressivement car l'ensemble de la membrane se colle à l'électrode inférieure. Lorsque la tension diminue de  $V_{max}$  à 0, nous observons qu'il est nécessaire d'atteindre une tension inférieure à  $V_{crit}$  pour décoller la membrane. Une fois la membrane libérée, un second pic de sensibilité apparaît à la tension  $V_{snap}$  correspondant au régime de snapback.

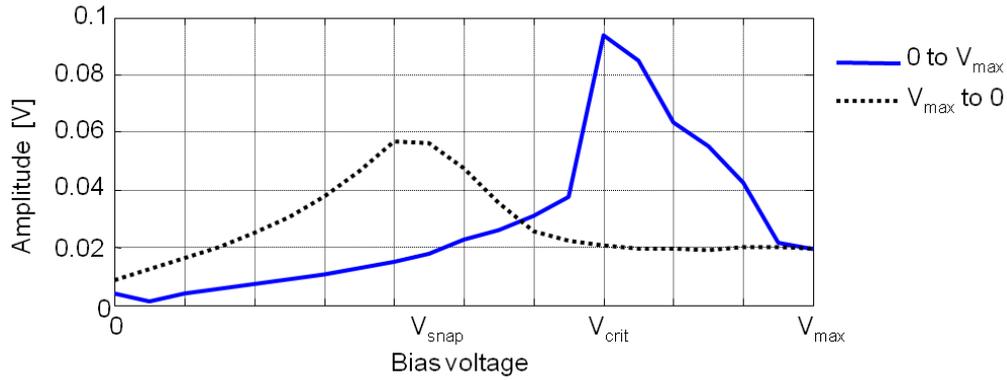


Figure 2.2 Régimes de fonctionnement d'un élément de sonde cMUT (Novell 2007)

### 2.3.2 Fréquence de résonance

La fréquence de résonance dans l'air peut être obtenue précisément en mesurant le déplacement de la membrane par interférométrie (Martinussen, Aksnes 2009). Cette fréquence dépend de la tension de polarisation et des paramètres mécaniques de la membrane. En 1998, Ladabaum *et al.* ont proposé une modélisation du cMUT comme un système composé d'un ressort (de raideur  $k$ ), d'une masse ( $m$ ) et d'une capacité ( $C$ ) (Ladabaum, Jin 1998) régi par une équation du mouvement. L'équation différentielle obtenue est celle d'un oscillateur harmonique d'où nous pouvons extraire la fréquence de résonance telle que:

$$f_{res} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k - \frac{\varepsilon_0 A_e l V_{dc}^2}{h_{eff}^3}}{m}} \quad (2.14)$$

Les paramètres  $m$  et  $k$  du système prennent en considération le milieu dans lequel est utilisé le cMUT. Dans l'eau, le pic de résonance est moins prononcé laissant place à une large réponse fréquentielle (Caronti, Caliano 2002).

### 2.3.3 Coefficient de couplage électromécanique

Le coefficient de couplage électromécanique est utilisé pour déterminer l'efficacité et la sensibilité du transducteur. Il correspond à la capacité du dispositif à convertir l'énergie électrique en énergie mécanique et inversement. Ce coefficient est défini par la relation (Yaralioglu, Ergun 2003) :

$$k_T^2 = \frac{E_{mec}}{E_{tot}} \quad (2.15)$$

Dans le cas d'un condensateur plan, l'expression du coefficient de couplage dépend uniquement du déplacement de la membrane  $z$  et de la distance effective  $h_{eff}$  entre les deux électrodes :

$$k_T^2 = \frac{2z}{h_{eff}-z} \quad (2.16)$$

Cette expression indique que le maximum  $k_T^2 = 1$  est obtenu pour  $z=z_{crit}$  (2.12). Le rendement du transducteur est donc optimisé lorsque la tension de polarisation approche la tension de collapse.

### 2.3.4 Comportement non linéaire du cMUT et modélisation

En émission, le fonctionnement du cMUT dépend de la force électrostatique produite entre les deux électrodes. Cette force est fonction du carré de la tension appliquée et du déplacement de la membrane (éq. 2.5). Par conséquent, ces deux paramètres sont sources de non linéarités et engendrent la génération de composantes harmoniques. La présence de ces harmoniques est nuisible pour l'imagerie non linéaire (native ou contraste) car il devient impossible de distinguer la non linéarité engendrée par le transducteur de celle produite par le milieu.

Afin de comprendre le comportement non linéaire du cMUT, Lohfink et Eccardt ont proposé l'étude d'une cellule à partir du modèle 1-D d'un piston (Lohfink and Eccardt 2005, Lohfink, Eccardt 2003). La cellule est alors décrite par un système à deux variables d'états (typiquement le déplacement  $z$  et la tension appliquée  $V$ ) et divers paramètres propres au modèle. Il est alors possible de déterminer l'équation régissant le déplacement  $z$  de la membrane à partir de la relation fondamentale de la dynamique liant les forces exercées sur la membrane à l'accélération (Lohfink and Eccardt 2005) :

$$m\ddot{z} + b\dot{z} + k_{ps}z = \frac{1}{2}\epsilon_0 A_{el} \frac{V^2}{(h_{eff}-z)^2} \quad (2.17)$$

Avec  $m$  : la masse du piston,  $k_{ps}$  : la rigidité du piston et  $b$  : amortissement du système.

L'intérêt de ce modèle est de proposer une analyse simplifiée du comportement non linéaire du transducteur en le décrivant uniquement par ses paramètres mécaniques et électriques. Ce modèle permet, en outre, de déterminer la tension maximale applicable au cMUT sans atteindre le collapse. L'analyse de cette équation montre que l'amplitude des composantes harmoniques varie suivant la fréquence d'émission du signal d'excitation (Lohfink and Eccardt 2005). Selon Lohfink et Eccardt, la variation de l'amplitude de l'harmonique est induite par la membrane qui se comporte comme un filtre passe bas. Il est

alors possible d'expliquer la réduction des effets non linéaires à des fréquences proches et supérieures à la fréquence de résonance de la membrane (Lohfink and Eccardt 2005). Ce comportement est illustré sur la Fig. 2.3 pour un cMUT de fréquence centrale 7 MHz. Dans cette figure, un exemple de réponses fréquentielles est donné pour des pressions mesurées proche de transducteur pour différentes fréquences d'excitation. Nous observons que de fortes composantes harmoniques sont présentes lorsque le cMUT est excité en dessous de sa fréquence centrale. Comparé au fondamental, le niveau des harmoniques diminue lorsque la fréquence d'excitation augmente. Utilisé au dessus de sa fréquence centrale, le cMUT présente un comportement quasi-linéaire.

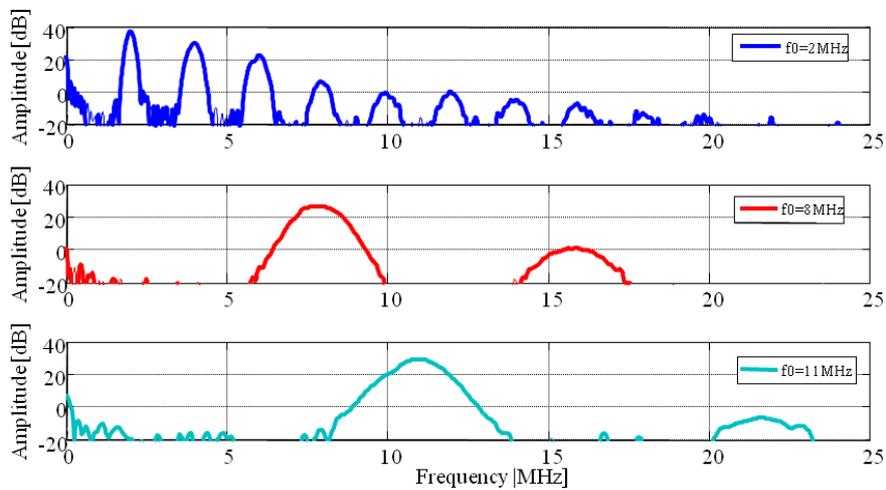


Figure 2.3 Analyses spectrales des réponses acoustiques d'un cMUT en fonction de la fréquence d'excitation pour  $v_{ac}= 30 V_{pp}$  et  $V_{dc} = 100V$ . La fréquence centrale du transducteur est de 7 MHz (Novell 2007)

D'autre part, le déplacement de la membrane étant fonction de la tension appliquée, le système décrit par Lohfink et Eccardt peut se schématiser par des transformations linéaires et non linéaires liées par une boucle de rétroaction (Fig. 2.4):

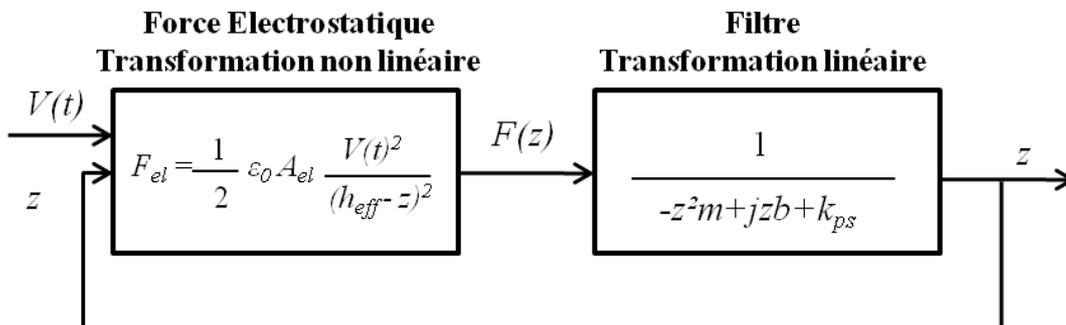


Figure 2.4 Décomposition du comportement du cMUT en transformation non linéaire et linéaire

Récemment, Sénégon *et al.* ont développé un modèle permettant de simuler le comportement d'un cMUT dans un fluide (Sénégon 2010). Dans ce modèle, les équations régissant le cMUT sont résolues par éléments finis dans le domaine temporel. La prise en considération du couplage avec le fluide permet d'estimer efficacement la réponse temporelle d'un cMUT et de prédire avec précision le comportement non linéaire de la membrane pour différents modes de fonctionnement.

### 2.4 Comparaison entre sondes cMUT et PZT

Les divers avantages apportés par le cMUT en font une technologie attrayante pour un grand nombre d'applications médicales habituellement limitées par les contraintes des transducteurs piézoélectriques. Au niveau industriel, les procédés de fabrication permettent la production de grandes quantités de cMUT à faible coût. De plus, la structure du transducteur (sans backing) favorise l'intégration de systèmes électroniques directement sur la face arrière. La simplicité des connexions électriques facilite également la conception de réseaux 2D. D'autre part, l'utilisation de matériau à forte conductivité thermique (silicone) le rend particulièrement intéressant pour les applications thérapeutiques (HIFU). Du point de vue performance, l'avantage majeur réside en sa large bande passante, plus de 40 % supérieure à celle de transducteurs piézoélectriques classiques. Cette large bande permet de récupérer plusieurs composantes harmoniques et ainsi d'augmenter la sensibilité de la réponse non linéaire. Toutefois, le cMUT présente aussi plusieurs inconvénients tels qu'un manque de sensibilité et un comportement non linéaire. Des solutions existent pour résoudre ces problèmes. Par exemple, l'intégration d'un préamplificateur sur la chaîne de réception permet d'améliorer la sensibilité. De même, comme décrit dans le chapitre 4, nous proposons des méthodes pour compenser la non linéarité du transducteur. D'autre part, contrairement aux transducteurs piézoélectriques, la technologie cMUT appliquée au domaine médical est récente et souffre encore d'un manque de connaissances notamment sur la fiabilité de la sonde et l'optimisation des systèmes échographiques.

Récemment, Legros *et al.* ont mesuré et comparé les performances en imagerie d'une sonde standard piézo-composite avec une sonde cMUT de même dimension (Legros, Meynier 2008). Les résultats quantitatifs obtenus avec la sonde cMUT ont montré des performances acoustiques comparables à celles d'une sonde traditionnelle. De plus, la sonde cMUT apporte une légère amélioration de la résolution axiale et une amélioration du contraste. Le champ de vision est également agrandi grâce à la large directivité angulaire du cMUT. Dans la Fig. 2.4,

nous présentons deux images en mode fondamental obtenues avec des sondes PZT et cMUT de même dimension (pitch : 305  $\mu\text{m}$ , élévation : 8 mm et fréquence centrale : 4,5 MHz). Les images sont réalisées à 4,5 MHz avec un  $MI=0,45$ . On notera que les mêmes traitements (filtrage, reconstruction, gain) sont appliqués. Qualitativement, nous observons une légère augmentation de la résolution axiale et latérale et du contraste avec la sonde cMUT.

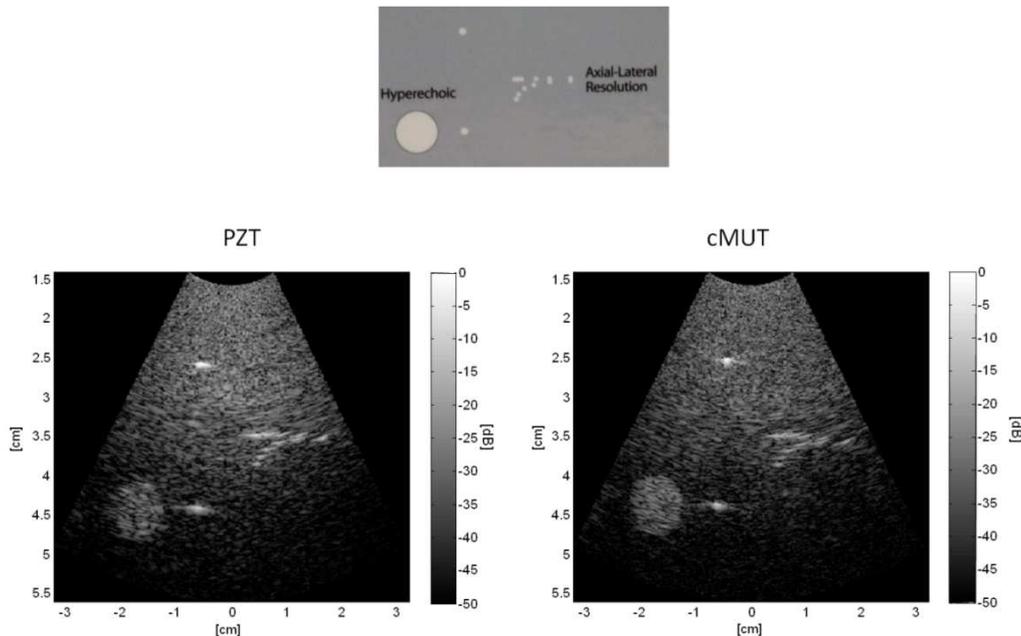


Figure 2.5 *Comparaison de deux images d'un fantôme reconstruites en mode fondamentale avec des sondes PZT et cMUT. Les sondes 64-éléments sont connectées au système échographique Multi X et sont identiques en termes de pitch : 305  $\mu\text{m}$ , de fréquence centrale : 4,5 MHz et d'élévation : 8 mm. Les images sont réalisées à 4,5 MHz avec un  $MI=0,45$ . La dynamique est de 50 dB.*

La plateforme échographique ouverte utilisée dans cette thèse est présentée dans l'annexe 3. Pour une utilisation optimale des cMUTs, le contrôle de l'émission et de l'envoi de signaux arbitraires se révèlent essentiels. Cette annexe synthétise les nombreux développements, réalisés au cours de cette thèse, destinés à la formation d'images échographiques de contraste avec une sonde cMUT et PZT.

## Chapitre 3

# Non linéarité des cMUTs et adaptation à l'imagerie harmonique de contraste

### 3.1 Introduction

Depuis une dizaine d'années, l'imagerie ultrasonore s'oriente vers l'utilisation du mode harmonique (chapitre 1) que ce soit pour les tissus (THI) (Tranquart, Grenier 1999) ou pour les microbulles (contraste) (de Jong, Bouakaz 2002). L'imagerie THI est basée sur l'observation des composantes harmoniques produites par la propagation du faisceau ultrasonore dans les tissus. L'alternance de pressions positives et négatives contenues dans l'onde acoustique engendre une expansion et une contraction des tissus. Durant la phase de contraction, les tissus deviennent plus denses induisant une augmentation de la vitesse de propagation de l'onde. Inversement, l'onde est ralentie durant la phase de dilatation des tissus (Hamilton and Blackstock 1998). Ce phénomène, appelé propagation non linéaire, résulte en une distorsion asymétrique de l'onde et en la génération progressive d'harmoniques. La visualisation de ces harmoniques tissulaires apporte une amélioration importante de la résolution spatiale et une réduction significative du bruit (Tranquart, Grenier 1999). Dans le cas de l'imagerie harmonique, l'onde ultrasonore est transmise à la fréquence  $f_0$  et la composante harmonique à  $2f_0$  (2H) de l'écho est extraite soit en filtrant la réponse autour de la fréquence  $2f_0$ , soit en utilisant une séquence multi-impulsions (par exemple l'inversion de phase). La large bande passante qu'offrent les sondes cMUTs présente une option très attractive pour l'imagerie harmonique. En plus de l'imagerie standard 2H, les cMUTs permettraient la réception d'autres composantes non linéaires telles que les subharmoniques ( $f_0/2$ ) ou les superharmoniques ( $3f_0$ ,  $4f_0$ ,  $5f_0$ ). Toutefois, l'emploi des cMUTs pour l'imagerie harmonique se confronte à une contrainte importante. En effet, la force électrostatique induite par la tension d'excitation engendre un comportement non linéaire de la membrane (chapitre 2). L'onde transmise par le cMUT se compose donc d'une composante fondamentale en  $f_0$  et d'une composante harmonique en  $2f_0$ . Il devient alors impossible de distinguer l'harmonique générée par les tissus (THI) ou par les microbulles (contraste) de celle produite par le transducteur cMUT et propagée

linéairement dans le milieu. L'utilisation des cMUTs en imagerie harmonique nécessite alors la transmission d'un signal linéaire. Généralement, un rapport harmonique sur fondamental (HFR) de -30 dB est souhaité (Hossack, Cole 1998) afin d'estimer un comportement linéaire des transducteurs. Nous avons démontré que le HFR peut être modifié en variant les tensions d'excitation et de polarisation (Novell, Legros 2009). Néanmoins, une diminution de la tension d'excitation résulte en un manque de sensibilité alors qu'une augmentation de la tension de polarisation peut engendrer le collapse de la membrane entraînant le cMUT dans un régime non linéaire (Bayram, Haeggstrom 2003). Par conséquent, plusieurs groupes de recherche ont développé des approches visant à compenser le comportement non linéaire du cMUT.

L'une des premières approches proposées pour compenser la non linéarité intrinsèque des cMUTs fut proposée par Fraser (Fraser 2002). Comparé à la forme d'onde originale, Fraser a observé un accroissement de la pente et de l'amplitude de l'onde durant la phase positive alors que la forme de l'onde est plus arrondie durant la phase négative. Afin de compenser ces distorsions, Fraser a proposé la transmission d'un signal d'excitation asymétrique en opposition de phase à celui observé.

En 2001, Savord et Ossmann ont proposé une méthode basée sur la déformation du signal d'excitation afin de réduire le niveau du second harmonique généré par le cMUT (Savord and Ossmann 2001). Cette approche repose sur le fait que la pression acoustique dépend du carré de la tension appliquée au cMUT. Par conséquent, il est possible, à partir de la forme d'onde désirée, de déterminer le signal d'excitation approprié. Dans un premier temps, le signal acoustique désiré (sans harmonique) est défini puis ajouté à une tension de polarisation. Ensuite, la racine carrée de ce signal est calculée et la tension continue est soustraite. Il en résulte donc une tension d'excitation  $V_{ac}$  correspondant au signal pré-compensé.

Une autre approche basée sur l'utilisation d'un signal pré-déformé fut développée par Hossack en 2002 (Hossack 2002). Cette méthode consiste en l'ajout d'une nouvelle composante en  $2f_0$  au signal d'excitation. Cette composante doit être équivalente au second harmonique généré par le transducteur. Le signal en  $2f_0$  est alors ajouté en opposition de phase à l'excitation permettant ainsi de supprimer linéairement la composante harmonique produite par la force électrostatique.

L'approche développée par Hossack fut optimisée en 2004 par une méthode itérative (Zhou, Reynolds 2004). La composante de compensation est obtenue en récupérant

l'harmonique présent dans l'onde générée par le cMUT puis en filtrant ce signal par la fonction de transfert linéaire du système. Cette composante est ensuite additionnée au signal d'excitation puis retransmise au cMUT. La fonction de transfert linéaire est estimée en transmettant une excitation large bande de très faible amplitude ( $v_{ac} \ll V_{dc}$ ). Plusieurs itérations sont nécessaires pour supprimer les non linéarités présentes dans l'onde. Dans leur étude, Zhou *et al.* ont implémenté et comparé l'approche linéaire itérative avec la méthode de la racine carrée décrite par Savord. Les résultats, basés sur des simulations et des mesures expérimentales sur 1 élément, ont démontré des réductions du second harmonique -20 dB et -5 dB pour la méthode itérative et la méthode de la racine carrée respectivement.

Dans ce chapitre, nous proposons, à partir d'une étude expérimentale sur une barrette cMUT, d'étudier le comportement non linéaire du transducteur et de proposer deux approches de compensation du signal harmonique. Les deux approches, appelées méthode linéaire et méthode non linéaire, sont basées sur la modification du signal d'excitation par l'ajout d'une nouvelle composante fréquentielle (Bouakaz and Novell 2009, Hossack 2002). Ces travaux ont donné lieu à une publication dans le journal IEEE UFFC de décembre 2009 (Novell, Legros 2009).

### 3.2 Résumé de l'article

L'exploitation de la large bande passante des transducteurs cMUTs se présente comme un avantage intéressant pour l'imagerie non linéaire. Cependant, la force électrostatique, dépendante du carré de la tension, engendre des vibrations non linéaires de la membrane et produit des composantes harmoniques indésirables dans l'onde acoustique émise par le cMUT. Par conséquent, l'utilisation de cMUT pour l'imagerie harmonique de tissus ou de contraste se présente comme un défi technologique. Cet article propose deux méthodes de compensation appelées méthode linéaire et non linéaire qui permettent de supprimer la composante harmonique indésirable. Dans un premier temps, le comportement non linéaire du cMUT a été analysé puis les méthodes de compensation ont été évaluées pour l'imagerie de contraste en analysant les réponses non linéaires des microbulles. Les réponses obtenues ont été comparées à celles mesurées avec un transducteur PZT en transmission.

Les résultats démontrent que le comportement non linéaire du cMUT est dépendant du rapport des tensions d'excitation et de polarisation. Pour les deux méthodes de compensation, les paramètres optimaux ont été estimés à partir des mesures de la pression générée proche de la surface du transducteur. Une réduction du second harmonique de plus de 20 dB a été obtenue

lorsqu'un ou plusieurs éléments sont excités. Cette étude met en évidence l'efficacité de la méthode de compensation non linéaire qui se révèle être moins sensible à la variabilité inter-éléments. De plus, cette méthode permet d'éviter le recouvrement fréquentiel et la conservation de la composante fondamentale. L'analyse des réponses des bulles montre que les niveaux de second harmonique mesurés après compensation sont similaires à ceux obtenus avec un transducteur PZT. Cette étude expérimentale démontre donc la capacité d'utiliser des sondes cMUTs pour la détection d'agents de contraste ultrasonore.

### 3.3 Article : Exploitation of Capacitive Micromachined Transducers for nonlinear ultrasound imaging

Publié dans *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 56, no. 12, December 2009, pp 2733-2743

Anthony Novell<sup>1</sup>, Mathieu Legros<sup>2</sup>, Nicolas Felix<sup>3</sup>, Ayache Bouakaz<sup>1</sup>

1. UMR Inserm U 930, CNRS ERL 3106, Université François Rabelais, Tours, France

2. Vermon SA, Tours, France

3. Supersonic Imagine, Aix en Provence, France

Running title: Exploitation of cMUT for nonlinear ultrasound imaging

## **ABSTRACT**

Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUTs) present advantages such as wide frequency bandwidth which could be further developed for nonlinear imaging. However, the driving electrostatic force induces a nonlinear behavior of the cMUT generating thus undesirable harmonic components in the generated acoustic signal. Consequently, the use of cMUT for harmonic imaging (with or without contrast agents) becomes challenging. This paper suggests two compensation approaches, linear and nonlinear methods, to cancel unwanted nonlinear components. Furthermore, nonlinear responses from contrast agent were evaluated using cMUT in transmit before and after compensation. The results were compared to those obtained using a PZT transducer in transmit. Results showed that cMUT nonlinear behavior is highly influenced by the excitation to bias voltage ratio. Measurements of output pressure very close to the cMUT surface allow the estimation of optimal parameters for each compensation approach. Both methods showed a harmonic reduction higher than 20 dB when one element or several elements are excited. Moreover, the study demonstrates that nonlinear approach seems to be more efficient since it showed to be less sensitive to inter element variability and further avoids fundamental component deterioration. The results from contrast agent measurements showed that the responses obtained using cMUT elements in transmit with compensation were similar to those from PZT transducer excitation. This experimental study demonstrates the opportunity to use cMUT with traditional harmonic contrast imaging techniques.

## **INTRODUCTION**

Capacitive micromachined ultrasonic transducers (cMUTs) are known to offer an attractive alternative to traditional piezoelectric transducers for medical imaging (Caliano, Carotenuto 2005, Oralkan, Ergun 2002). cMUTs fabrication process brings advantages such as integration with electronics or potential reduction of production costs. Furthermore, the transduction capacity of cMUTs using thin membranes provides competitive performances with high efficiency and a wider immersion bandwidth (Yaralioglu, Ergun 2003). These features offer new perspectives for ultrasound imaging.

Recently, ultrasound community has seen the development of new ultrasound techniques that provide images based on nonlinear acoustic effects of ultrasound wave interaction with biological tissue (native harmonic imaging) (Bouakaz and de Jong 2003, Forsberg, Shi 2000) or with contrast microbubbles (contrast harmonic imaging) (Borsboom, Chin 2005, Misaridis and

Jensen 2005). Native harmonic imaging is based on selective imaging of nonlinear components generated from biological tissues due to non linear wave distortion. Tissue harmonic imaging consists in transmitting a fundamental frequency at  $f_0$  and receiving and reconstructing the ultrasound image at 2 times the transmit frequency,  $2f_0$ . Selective imaging of the second harmonic component  $2f_0$  turned to considerably improve ultrasound images in various clinical applications (Tranquart, Grenier 1999). To exploit the nonlinear character of tissue, sound sources (transducers) should provide perfect linear behavior.

Shen et al. have developed a method to enhance or suppress the second harmonic generated by the nonlinear propagation of the acoustic wave in the tissue (Shen, Wang 2007). The method was based on the generation of a frequency-difference component at  $2f_0$  thanks to the nonlinear interaction between the fundamental signal at  $f_0$  and an added component at  $3f_0$ . Amplitude and phase of the  $3f_0$  component were varied to increase or reduce the level of second harmonic at the focal.

Contrast harmonic imaging is currently an established imaging technique that provides an enhanced display of ultrasound contrast agents with optimal contrast and spatial resolution in addition to a high sensitivity to bubble motion (Bouakaz and de Jong 2007). Since a few years, new ultrasound techniques based on specific properties of microbubbles have been introduced. These properties include the nonlinear properties of the microbubbles which are activated when the applied acoustic pressure exceeds an acoustic threshold. Above this threshold, the microbubbles show nonlinear characteristics and scatter harmonics. The harmonics are generated due to the asymmetrical behavior of the microbubbles where they expand more during the negative phase of the ultrasound wave than they compress during the positive portion of the ultrasound wave. Contrast harmonic imaging consists in transmitting a pure linear wave and performing a selective imaging of the harmonic component in receive mode. Advanced versions of harmonic imaging are available such as pulse inversion (Simpson, Chin 1999) and power modulation (Brock-Fisher, Poland 1996). To exploit the nonlinear behavior of the microbubbles, nonlinearities from tissues and source must be avoided.

cMUTs exploitation for harmonic imaging is limited by their nonlinear behavior (Lohfink and Eccardt 2005). Lohfink *et al.* (Lohfink and Eccardt 2005) have validated through a theoretical model that cMUT is a highly nonlinear device. Therefore optimization of cMUT design (Bavaro, Caliano 2008, Bayram, Oralkan 2005, Caliano, Carotenuto 2005, Wong, Watkins 2008) and excitation techniques (Zhou, Wojcik 2003) are important to adapt transducer acoustic properties to medical applications.

Use of cMUT in nonlinear imaging allows transmitting fundamental excitation pulse and measuring all nonlinear responses generated by tissue (2<sup>nd</sup> harmonic) or from bubbles (2<sup>nd</sup>, 3<sup>th</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> harmonics) thanks to its wide frequency bandwidth. This property allows developments of new harmonic imaging techniques improving by that contrast image and resolution. However, harmonic imaging for either tissue or contrast needs to insure a perfect linear behavior of the ultrasound source. Since cMUT presents a nonlinear behavior, it is important to cancel these nonlinearities. In this study, cMUT nonlinear behavior has been firstly explored and quantified. Then, two cancellations approaches, called respectively linear and nonlinear approaches, have been investigated in order to cancel out unwanted generated harmonics (Novell, Legros 2008). Finally, compensation methods have been tested using SonoVue<sup>®</sup> microbubbles to demonstrate the capacity of cMUTs for contrast harmonic imaging and the results were compared to those achieved with a PZT transducer (a linear source).

## THEORETICAL DEVELOPEMENT

### A. cMUT nonlinear behavior

Under the application of an alternative excitation voltage  $V_{ac}(t)$ , an electrostatic force is applied to the cMUT membrane which vibrates generating thus acoustic waves. Electrostatic force is dependent on the square of the applied voltage and the square of the membrane displacement (Ladabaum, Jin 1998, Lohfink and Eccardt 2005, Zhou, Reynolds 2004). Considering a 1D model of cMUT, the electrostatic force could be expressed as:

$$F_{el} = \frac{1}{2} \epsilon_0 A_{el} \frac{V^2}{(h_{eff}-d)^2} \quad (3.1)$$

where  $\epsilon_0$  is the vacuum permittivity,  $A_{el}$  is the electrode surface area,  $V$  is the voltage applied between the two electrodes,  $h_{gap}$  is the effective height between the two electrodes and  $d$  the membrane displacement. According to (3.1), the amplitude of the nonlinear component, mainly the 2<sup>nd</sup> harmonic component, depends on the square of the membrane displacement and applied voltage. In addition, nonlinear distortions are also sensitive to the transmitted frequency, where the amplitude of the harmonic component increases for low transmitted frequencies due to the membrane low band pass filter behavior (Lohfink and Eccardt 2005).

The addition of a bias voltage ( $V_{dc}$ ) is essential to improve cMUT sensitivity (Huang, Haeggstrom 2006, Jin, Oralkan 2001). The input signal may thus be expressed as:

$$V = V_{ac}(t) + V_{dc} \quad (3.2)$$

where  $V_{ac}(t) = v_{ac} \cos(\omega t)$

According to (4.1), the resulting electrostatic force depends on:

$$V^2 = V_{dc}^2 + 2 V_{dc} V_{ac}(t) + V_{ac}(t)^2$$

$$V^2 = \frac{v_{ac}^2}{2} + V_{dc}^2 + 2 V_{dc} v_{ac} \cos(\omega t) + \frac{v_{ac}^2}{2} \cos(2\omega t) \quad (3.3)$$

Thus, the generated ultrasonic wave contains a linear component depending on the excitation waveform ( $2 V_{dc} v_{ac} \cos(\omega t)$ ) and a nonlinear component associated to the square of the excitation signal ( $\frac{v_{ac}^2}{2} \cos(2\omega t)$ ). It is known that the harmonic contribution depends on the ratio of excitation voltage to bias voltage (Zhou and Hossack 2007). Thus, we can define the harmonic to fundamental ratio (HFR) as:

$$HFR = \frac{v_{ac}}{4 V_{dc}} \quad (3.4)$$

Equation (3.4) confirms that cMUTs nonlinear behavior is dependent on the ratio of amplitude of the excitation voltage ( $v_{ac}$ ) to the bias voltage ( $V_{dc}$ ). When  $v_{ac} \ll V_{dc}$ , the membrane is subjected to a weak driving excitation and the cMUT operates in a linear static regime. Harmonic distortions dominate when a higher excitation voltage  $v_{ac}$  is transmitted or when a low bias voltage is applied. cMUT operation regime is determined by the value of bias voltage applied on the membrane (Bayram, Yaralioglu 2005). Moreover, cMUT enters into a collapse mode when the bias voltage is sufficiently high to allow the collapse of the membrane on to the substrate (Bayram, Haeggstrom 2003). In this mode, the centre of the membrane can not move freely and nonlinear vibrations are generated. When the bias voltage is lower than the cMUT membrane collapse voltage (conventional regime) (Bayram, Yaralioglu 2005), the membrane is brought towards the substrate and vibrates without constraint. For these reasons, the bias voltage is generally chosen around 80% of the membrane collapse voltage to achieve a good compromise between sensitivity and harmonic distortion.

### *B. Compensation approaches*

Both linear and nonlinear cancellation methods are based on modifying the excitation waveform to cancel the undesired harmonic component. A high frequency component is transmitted in association with the original fundamental component.

#### ***Linear compensation approach***

The linear compensation method consists in transmitting, in association to the fundamental component at  $f_0$ , a second frequency component at frequency  $nf_0$  that cancels the undesired nonlinear component generated by the transducer at  $nf_0$ . This method is similar to the approach

presented by Zhou *et al.* (Zhou, Reynolds 2004) named iterative linear approach. The later consisted in eliminating the undesired harmonic component by transmitting the inverse of the measured generated harmonic component corrected by the approximated cMUT transfer function. Several iterations were required to reach a substantial cancellation. In our approach, the compensation component at  $nf_0$  should be selected in an appropriate way where its amplitude, bandwidth and also its phase play a major role for an optimal cancellation. For example, to cancel the second harmonic component, a  $2f_0$  frequency component must be transmitted in association with the fundamental (Fig. 3.1). To determine the amplitude of the cancellation component, we assume an excitation voltage for a non delayed compensation component as follows:

$$V_{ac}(t) = v_{ac} \cos(\omega t) + \alpha \cos(2\omega t) \quad (3.5)$$

where  $\alpha$  corresponds to the amplitude of the linear cancellation component. Using (3.3), the square of the input voltage can be expanded as:

$$\begin{aligned} V^2 = & V_{dc}^2 + \frac{v_{ac}^2}{2} + \frac{\alpha^2}{2} + 2 V_{dc} v_{ac} \cos(\omega t) + \alpha v_{ac} \cos(\omega t) \\ & + \frac{v_{ac}^2}{2} \cos(2\omega t) + 2 \alpha V_{dc} \cos(2\omega t) + \alpha v_{ac} \cos(3\omega t) + \frac{\alpha^2}{2} \cos(4\omega t) \end{aligned} \quad (3.6)$$

To avoid the 2<sup>nd</sup> harmonic generation, terms in  $\cos(2\omega t)$  must be cancelled out. Therefore the amplitude of the cancellation component should be:

$$\alpha = - \frac{v_{ac}^2}{4 V_{dc}} \quad (3.7)$$

In conclusion the amplitude of the linear compensation component depends on the ratio of the square of the excitation voltage to the bias voltage. We should mention that these simple calculations did not account for the phase of the compensation signal.

### ***Nonlinear compensation approach***

Since the cMUT is a nonlinear device, we take advantage of this property to cancel the generated nonlinear component. This approach is based on the nonlinear spectral interaction between two frequency components. The nonlinear spectral interaction between the fundamental component and a second selected frequency component will produce two harmonic frequencies: at the sum and at the difference of the transmit frequencies. By transmitting a fundamental component  $f_0$  and a second component with a centre frequency  $nf_0$ , the cMUT will generate 2 components at both  $nf_0+f_0$  and at  $nf_0-f_0$ . Therefore the centre frequency  $nf_0$  of the 2<sup>nd</sup> signal should be selected such as its sum with  $f_0$  or its subtraction from  $f_0$  coincides with the frequency of the undesired nonlinear component. For example, to cancel

the 2<sup>nd</sup> harmonic component, one can transmit in association with the fundamental component, a signal with a centre frequency at  $3f_0$  (Fig. 3.1). The excitation signal with a non delayed nonlinear cancellation component can be written as:

$$V_{ac}(t) = v_{ac} \cos(\omega t) + \beta \cos(3\omega t) \quad (3.8)$$

where  $\beta$  corresponds to the amplitude of the nonlinear cancellation component. The square of the applied voltage is given by:

$$V^2 = V_{dc}^2 + \frac{v_{ac}^2}{2} + \frac{\beta^2}{2} + 2 V_{dc} v_{ac} \cos(\omega t) + \frac{v_{ac}^2}{2} \cos(2\omega t) + \beta v_{ac} \cos(2\omega t) + 2 \beta V_{dc} \cos(3\omega t) + \beta v_{ac} \cos(4\omega t) + \frac{\beta^2}{2} \cos(6\omega t) \quad (3.9)$$

According to (3.9), 2<sup>nd</sup> harmonic component is cancelled for:

$$\beta = -\frac{v_{ac}}{2} \quad (3.10)$$

We can notice that the nonlinear coefficient depends only on the amplitude of excitation voltage  $v_{ac}$  and is independent of the bias voltage.

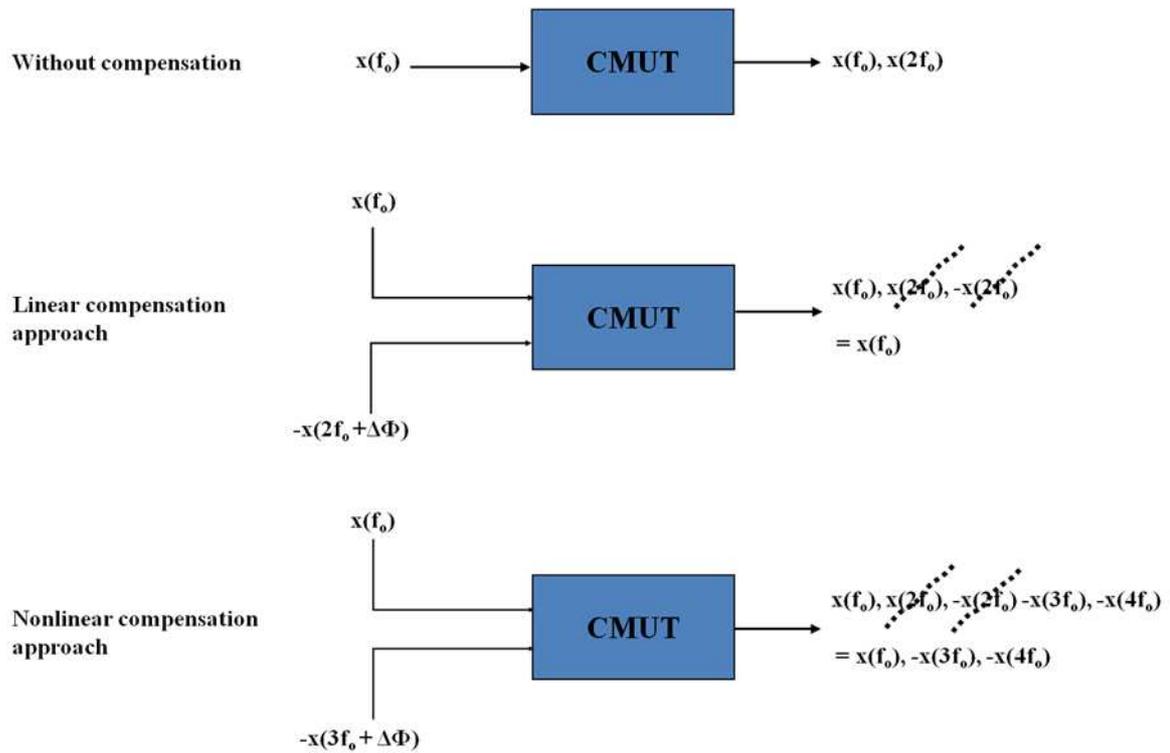


Figure 3.1 Schematics of linear and nonlinear compensation approaches.

## MEASUREMENTS

### A. Hydrophone measurements

Figure 3.2 displays the measurement setup. The excitation signal  $V_{ac}(t)$  was generated using Matlab (Mathworks, Natick, MA) and then transmitted through a GPIB port (National

Instruments, Austin, TX) to an arbitrary function generator (33220A, Agilent, Palo Alto, CA). The signal was then amplified using a power amplifier (Amplifier Research 150A100B, Souderton, PA). The excitation voltage  $V_{ac}(t)$  was coupled to the bias voltage  $V_{dc}$  which was generated from a controllable power supply (PPS1007, Motech, Tainan, Taiwan). The composite excitation signal ( $V_{ac}(t) + V_{dc}$ ) was applied to a 64 elements cMUT array. The signal generated by cMUT was propagated in a water tank and was measured very close to the transducer surface at a distance of 5 mm using a 0.2 mm needle hydrophone (Precision Acoustics, Dorchester Dorset, UK) calibrated for frequencies ranging from 1 MHz to 20 MHz. Thereafter, all hydrophone measurements were normalized by the hydrophone sensitivity.

Signals received on the hydrophone were visualized on a digital oscilloscope (Tektronix, Beaverton, OR) and then transferred to a personal computer through a GPIB port. Further processing was carried out using Matlab.

Compensation methods were applied on a single element of the cMUT array and on 32 inter-connected elements in order to demonstrate the efficiency of the compensation methods. The fundamental transmit frequency was chosen at 2.5 MHz. cMUTs used are 64 elements phased-arrays. Transducers were designed for intracardiac imaging, so low collapse voltage and minimal element dimensions were required for this application. Pulse-echo characterization performed in agreements with standard measurements exhibits a 7 MHz center frequency and a bandwidth of 120%, both measured at -6dB for a 0.8Vcollapse bias voltage.

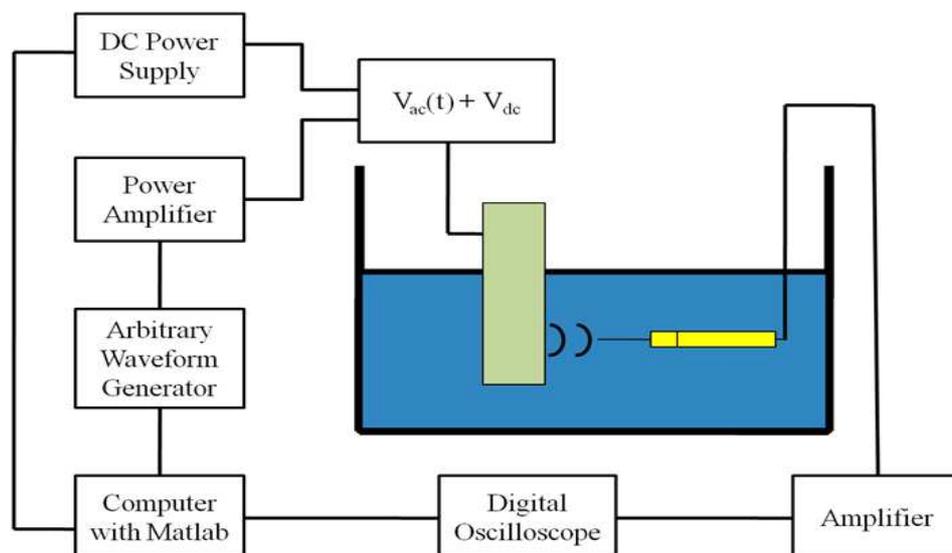


Figure 3.2 Schematic of the experimental setup.

*B. Contrast harmonic measurements*

Compensation methods were applied on 32 inter-connected elements in order to evaluate bubbles' responses using cMUT array transducer. Transmit signal had a center frequency of 2.5 MHz and 15% bandwidth. A 5 MHz PZT single element transducer (Sofranel, Sartrouville, France) focused at 30 mm was used in receive mode and placed perpendicularly to the transmit transducer. Both transducers were mounted in a water bath. In order to evaluate contrast agent response, a 1/2000 dilution of SonoVue<sup>®</sup> microbubbles was used. The contrast microbubbles were introduced into a small container made of Perspex and the solution was gently stirred using a magnetic stirrer. The front-end of the container had a 15° angle with the acoustical axis of the transducers, to minimize reflections. Over the four container fronts, an acoustical window with a diameter of 30 mm was made of TPX foil having a thickness of 20 μm. In order to evaluate the efficiency of the compensation methods, bubbles' responses were recorded in 3 three different situations: without compensation, after linear compensation and after nonlinear compensation. The three corresponding excitations were transmitted successively with a delay of 18 μs between each successive excitation signals. The time delay between two successive signals was chosen such that the same bubbles were interrogated by all the pulses. Reference measurements were carried out using a copper wire (50μm) as a perfect reflector. Finally, to evaluate the efficiency of the compensation methods, cMUT was substituted with a 2.25 MHz single element PZT transducer to replicate a linear source and the above measurements were repeated.

## RESULTS

*A. Investigation of cMUT nonlinear behavior*

The nonlinear cMUT behavior was firstly studied by analyzing the influence of the applied voltage on harmonic generation. A 2.5 MHz, 30% bandwidth Gaussian pulse was transmitted at different applied voltages. The pressure output was measured at 5 mm away from the cMUT transducer using the hydrophone. Bias voltage  $V_{dc}$  was varied from 0 to 80% of the element collapse voltage and amplitude of driving voltage  $v_{ac}$  was varied from 0 to 40  $V_{pp}$ . Figure 3.3 shows the variation of HFR in decibels as a function of the applied voltage ratio  $v_{ac}/V_{dc}$ . Experimental data are given by cross marks and solid line shows the fitted experimental curve. The result demonstrates that HFR has a linear relationship with the ratio of the excitation voltage to bias voltage as expressed in (3.4). For low  $v_{ac}/V_{dc}$  ratios, the 2<sup>nd</sup> harmonic level is 25

dB below the fundamental level. In this condition, cMUT operates nearly linearly. HFR increases with the voltage ratio. For a voltage ratio ranging from 0.1 to 1, HFR increases rapidly from -25 dB to -5 dB. Beyond 1, HFR slowly increases until a threshold at approximately +6 dB. This value indicates that the amplitude of 2<sup>nd</sup> harmonic component could be higher than the amplitude of the fundamental signal when low bias voltage  $V_{dc}$  and high excitation voltage  $v_{ac}$  are used.

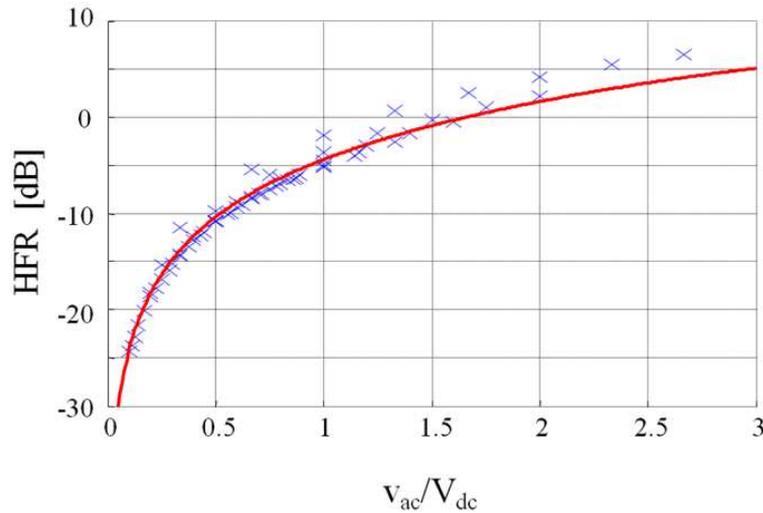


Figure 3.3 *Measured harmonic to fundamental ratio as a function of applied voltage ratio. Experimental data points are represented by cross marks. Solid line corresponds to the fitted curve.*

### B. Linear compensation approach

In order to verify the efficiency of the proposed compensation methods, bias voltage was chosen at 80% of the collapse voltage and the voltage ratio  $v_{ac}/V_{dc}$  was 0.8. These parameters were chosen since they offer conventional cMUT regime with an optimal signal to noise ratio. A single cMUT element was driven with a 2.5 MHz Gaussian pulse with 30% bandwidth. The 2<sup>nd</sup> harmonic component was approximately 8 dB below the fundamental component.

The linear compensation method was applied to compensate the 2<sup>nd</sup> harmonic. Figure 3.4 displays the measured second harmonic to fundamental ratio when the fundamental component is transmitted in association with a compensation component at  $2f_0$ . The ratio is given as a function of the amplitude and the phase of the compensation component at  $2f_0$ . Compensation component amplitude varied from 0% to 50% of the fundamental amplitude and its phase lag varied from  $-9^\circ$  to  $+9^\circ$  in order to estimate optimal compensation parameters. Transmitted bandwidths were 30% for the fundamental component and 21% for the  $2f_0$  component. Results show that the generated 2<sup>nd</sup> harmonic component is approximately 8 dB below the fundamental

when the compensation frequency component was not transmitted (amplitude 0V). We observe also that HFR decreases to -30 dB when the compensation signal was transmitted with amplitude of 20% of that of the fundamental signal in addition to a phase delay of  $+2.7^\circ$ . This result demonstrates the importance of both amplitude and phase delay of the compensation signal in the cancellation efficiency.

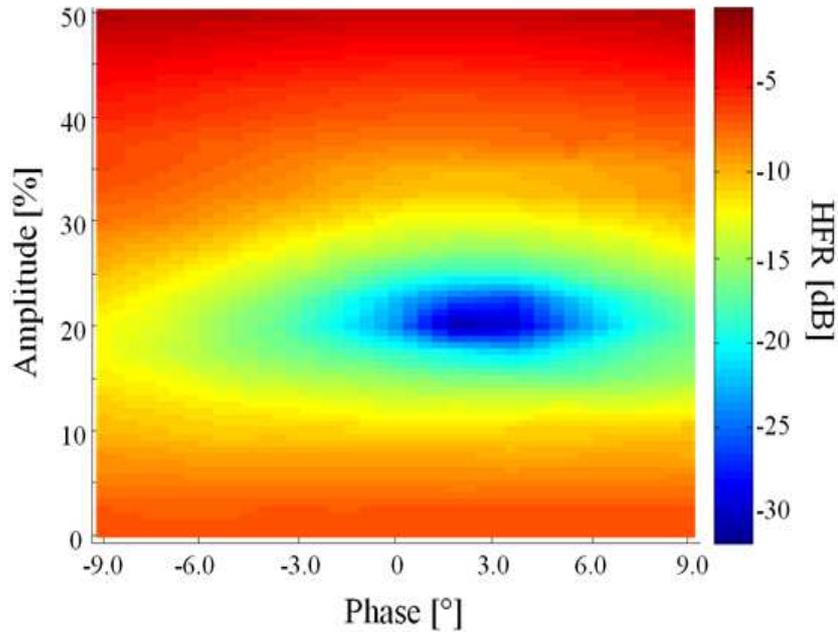


Figure 3.4 *Harmonic to fundamental ratio as a function of amplitude and phase of the cancellation signal for the linear compensation approach.*

### C. Nonlinear compensation approach

Figure 3.5 shows the 2<sup>nd</sup> harmonic signal to fundamental ratio as a function of the amplitude and the phase of the component at  $3f_0$  when the nonlinear compensation method was applied. A single cMUT element was excited at the fundamental frequency of 2.5 MHz, 30% bandwidth in addition to a compensation component at 7.5 MHz frequency ( $3f_0$ ) with 15% bandwidth. Its amplitude varied from 0% to 100% and phase lag varied from  $0^\circ$  to  $18^\circ$ . Similarly to the linear compensation approach, the level of the 2<sup>nd</sup> harmonic component is minimal at selected amplitude and phase of the signal at  $3f_0$ . A maximal HFR reduction of -26 dB is achieved when the compensation component had amplitude of 55% of that of the fundamental component amplitude and a time lag of  $+5.4^\circ$ .

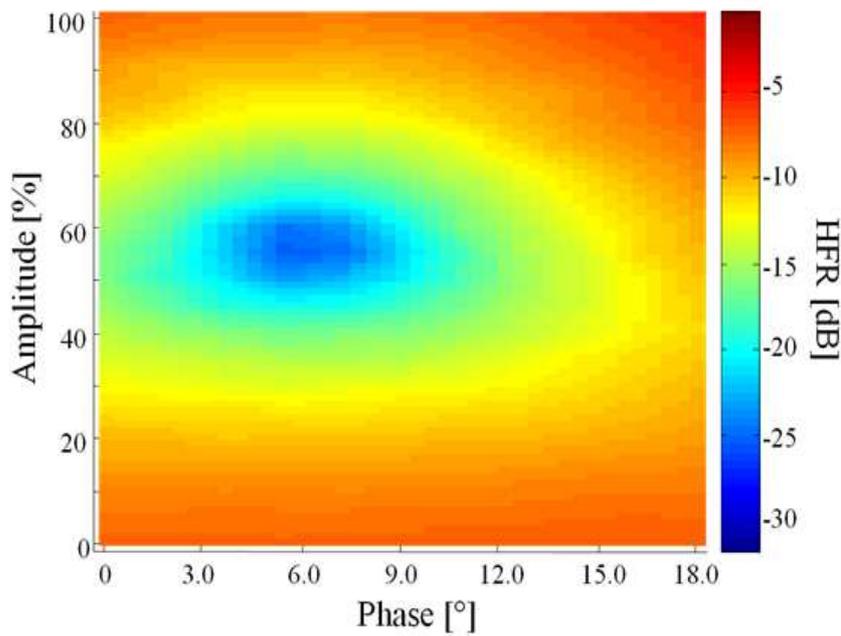


Figure 3.5 *Harmonic to fundamental ratio as a function of amplitude and phase of the cancellation signal for the nonlinear compensation approach.*

Frequency spectra of the measured acoustic signals without compensation (solid), after optimal linear compensation (dashed) and after optimal nonlinear compensation (dotted) are displayed in Fig. 3.6. The compensation methods were applied to a single cMUT element. The figure shows that the 2<sup>nd</sup> harmonic component amplitude is 8 dB below the fundamental amplitude before compensation. Compensations show a reduction of 24 dB and 18 dB of the 2<sup>nd</sup> harmonic component for both linear and non linear compensations respectively. However, with the linear compensation method, the addition of a  $2f_0$  component to the input signal modified the generated fundamental output. In this case, the fundamental level has increased with 2 dB. Contrary to the linear method, we can notice that the level of the fundamental component does not change when the optimal nonlinear compensated input is applied to the cMUT element. In conclusion, using a single cMUT element, linear compensation method provides relatively superior harmonic cancellation than nonlinear compensation method but at the expense of modifying the amplitude of the fundamental component.

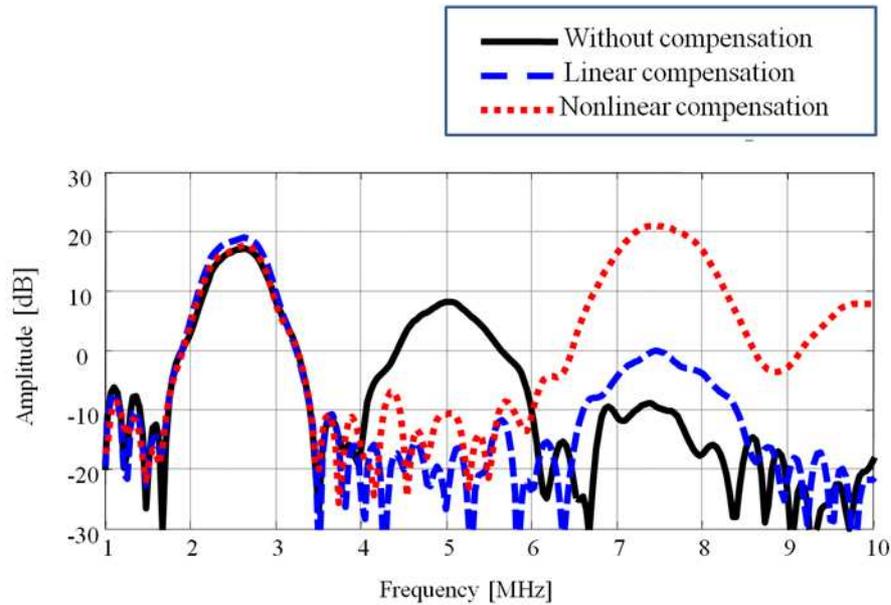


Figure 3.6 *Frequency spectra of the measured output pressure without compensation (solid), after linear compensation (dashed) and after nonlinear compensation (dotted) when 1 cMUT element is excited.*

#### D. Compensation on adjacent elements

The efficiency of the compensation methods was also evaluated on 10 individual cMUT adjacent elements. The amplitude and the phase of the linear and nonlinear compensation components at  $2f_0$  and  $3f_0$  were varied for every individual element to identify optimal harmonic cancellation. Figures 3.7 and 3.8 display the 2<sup>nd</sup> harmonic to fundamental ratio as a function of the amplitude and the phase of the corresponding cancellation component for 4 neighboring elements, respectively for linear and nonlinear compensation methods. Figure 3.7 demonstrates that for the linear compensation approach, optimal parameters might differ significantly from element to element in terms of both amplitude (from 20% to 40%) and phase (from  $+2.7^\circ$  or  $-1.8^\circ$ ) of the compensation signal. Moreover, inter-elements variability is also observed in the harmonic to fundamental ratio before compensation (amplitude 0). Therefore the optimal parameters for the linear cancellation method seem to depend on the original harmonic level. Figure 3.8 shows the results obtained with the same 4 adjacent elements using the nonlinear compensation approach. We can appreciate that optimal cancellation parameters remain relatively unaffected (amplitude of 55% and phase of  $+5.4^\circ$  or  $+7.2^\circ$ ) for all the elements. This demonstrates that nonlinear method is less sensitive to inter-element variability.

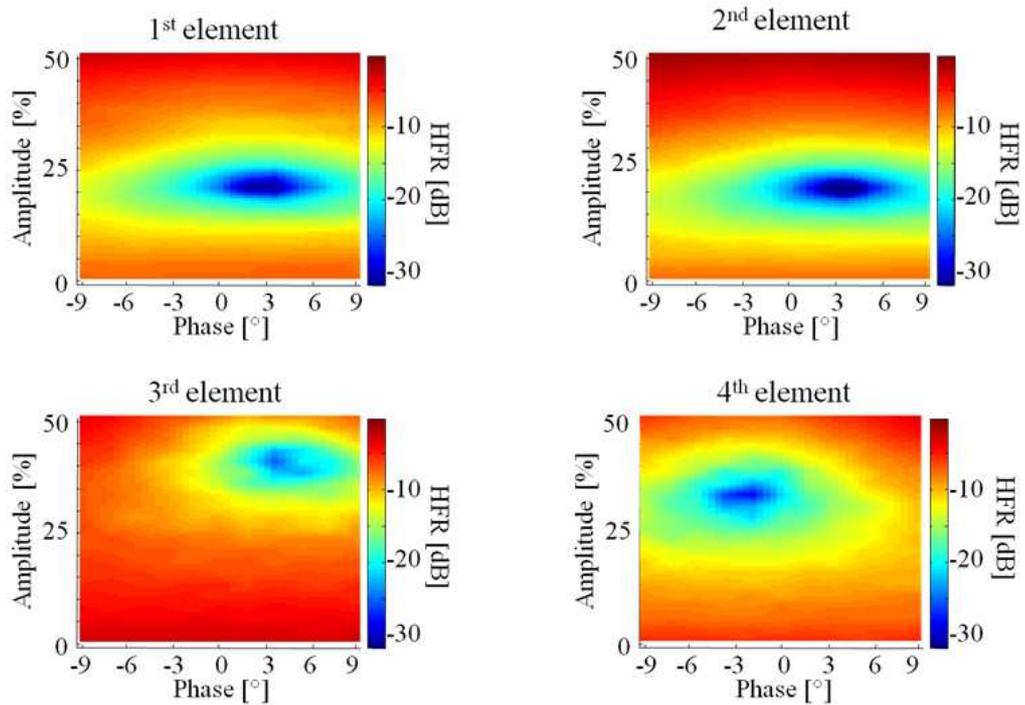


Figure 3.7 Harmonic to fundamental ratio as a function of cancellation component parameters for 4 neighboring cMUT elements using the linear compensation approach.

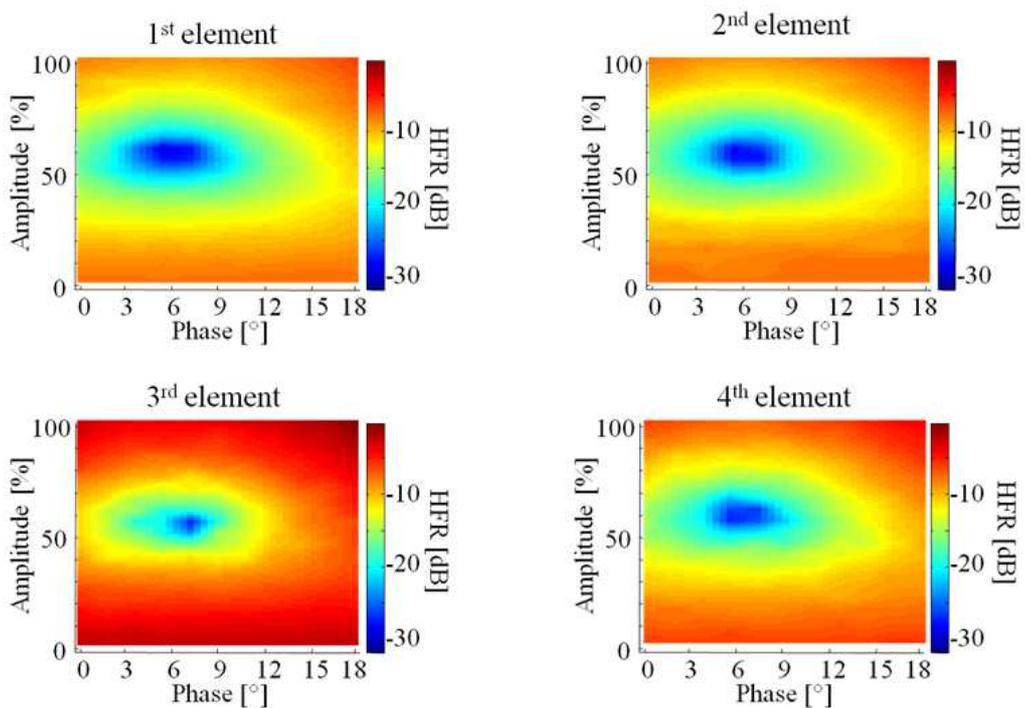


Figure 3.8 Harmonic to fundamental ratio as a function of cancellation component parameters for 4 neighboring cMUT elements using the nonlinear compensation approach.

Table 3.I summarizes optimal amplitudes and phases of compensation components for 10 different elements when the linear compensation approach was applied. Optimal amplitude varied from 17% to 40% and phase from  $-1.8^\circ$  to  $+7.2^\circ$ . Results for nonlinear compensation are given in Table 3.II. Optimal parameters are closely similar for each element with amplitude of 55% or 60% and a phase of  $5.4^\circ$  or  $7.2^\circ$ .

Element #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Amplitude[%]	20	17.5	40	32.5	20	22.5	20	47.5	17.5	20
Phase[°]	2.7	3.6	3.6	-1.8	1.8	7.2	0	0	1.8	3.6

Table 3.I *Optimal parameters for linear compensation approach*

Element #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Amplitude[%]	55	55	55	55	55	55	55	55	55	60
Phase[°]	5.4	7.2	7.2	5.4	5.4	5.4	7.2	5.4	7.2	5.4

Table 3.II *Optimal parameters for nonlinear compensation approach*

The compensation methods were evaluated using 32 inter-connected cMUT elements and the results are shown in Fig. 3.9. The figure displays the spectra of the non compensated pressure signal (solid), after linear compensation (dashed) and after nonlinear compensation (dotted). Before compensation, the second harmonic level was only 8 dB below the fundamental level. Using the linear compensation approach, the 2<sup>nd</sup> harmonic was reduced significantly from - 8 dB to - 30 dB while with the nonlinear method, the level of the 2<sup>nd</sup> harmonic level decayed from - 8 dB to - 35 dB. These results demonstrate that both compensation methods allow a significant harmonic cancellation when several elements are inter-connected. Nevertheless and in contrary to the results obtained with a single cMUT element, nonlinear compensation provides a better compensation. We believe that this is mainly attributed to the fact that compensation parameters (amplitude and phase) exhibit much less variability between the cMUT elements with the nonlinear method than with the linear method. Consequently, we presume that the nonlinear approach is less sensitive to inter-element variations and thus offers better harmonic cancellation since the parameters used for harmonic cancellation correspond to optimal parameters for each element. Furthermore, linear method also leads to a fundamental reduction of 4 dB. This fundamental variation seems to be more important when several elements are excited. However, no influence on the fundamental level was measured when the nonlinear method is applied.

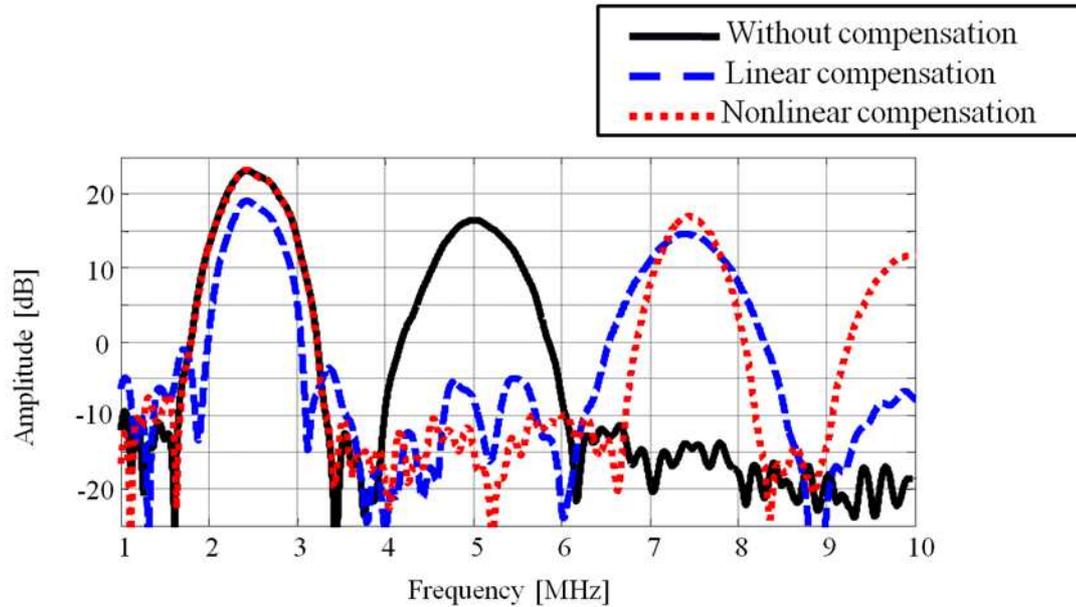


Figure 3.9 Spectra of the measured output pressure without compensation (solid), after optimal linear compensation (dashed) and after optimal nonlinear compensation (dotted) when 32 inter-connected cMUT elements are excited.

#### E. Wider bandwidth measurements

A narrow bandwidth was chosen to allow clear distinction between the fundamental component and harmonic component. However, compensation methods were also evaluated using shorter excitation signals. A Gaussian pulse at 2.5 MHz with 2 cycles was transmitted. The corresponding bandwidth at -6dB was 53%. Our objective was to determine if compensation methods could be applied on excitation signals similar to those used for native harmonic imaging. Results are shown in Fig. 3.10. Each method allows a good harmonic reduction of up to 21 dB for optimal compensation. We should mention that the optimal amplitude and phase of the compensation signals are similar to those achieved in case of narrow band excitations. Only the bandwidth of the added component was changed and multiplied by a factor 1.76 (53/30). New bandwidth was 37% and 26.5% for linear method component and nonlinear method component respectively. We can also notice that in spite of the larger bandwidth used in this experiment, there is no overlapping between the reduced 2<sup>nd</sup> harmonic and the component at 3 $f_0$ . So, we can conclude that both methods could be applied with shorter excitation pulses and used for contrast agent imaging. The fundamental level is also reduced of few dB when linear compensation method is applied.

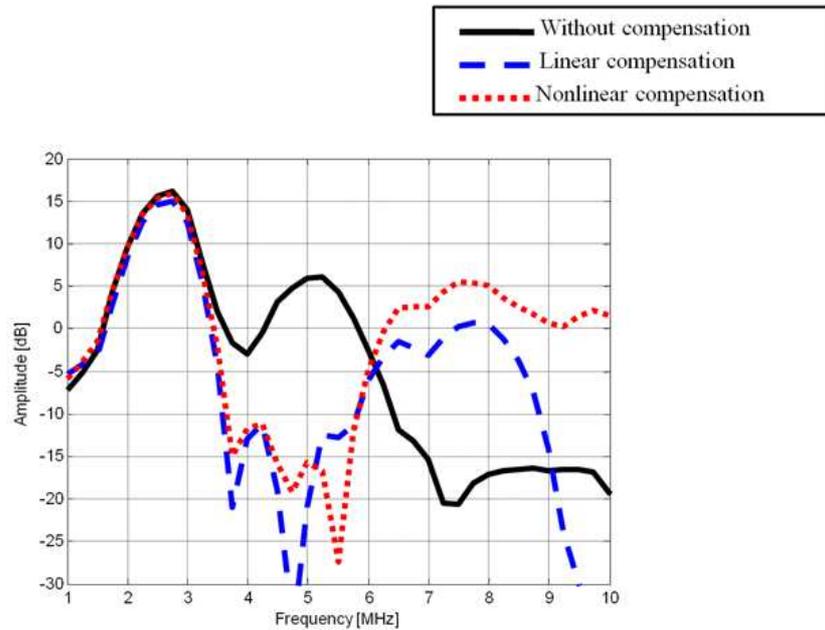


Figure 3.10 Spectra of the measured output pressure without compensation (solid), after optimal linear compensation (dashed) and after optimal nonlinear compensation (dotted) when a 2 cycles Gaussian pulse is transmitted.

#### F. Contrast agent response

Figure 3.11 displays the frequency spectra of the received echoes from the thin wire using 32 inter-connected cMUT elements in transmit. The scattered signals from the wire were recorded in case of no compensation and after compensation using the linear and the nonlinear methods. When the cMUT was used in transmit, the results show a reduction of the 2<sup>nd</sup> harmonic level of 20 dB and 25 dB for linear method and nonlinear method respectively. Furthermore, a 2.5 MHz Gaussian pulse, 15% bandwidth, was transmitted with a PZT single element transducer. In order to ensure similar experimental conditions, the amplitude of the transmitted signal from the PZT transducer was adjusted to recover the same fundamental acoustic pressure than with cMUT excitations. The corresponding spectrum shows that 2<sup>nd</sup> harmonic level is 33 dB below the fundamental level demonstrating thus that harmonics due to nonlinear propagation are negligible and thus do not affect the received signal. As a result, harmonic components in the received signal are due to only cMUT behavior and not associated to nonlinear propagation.

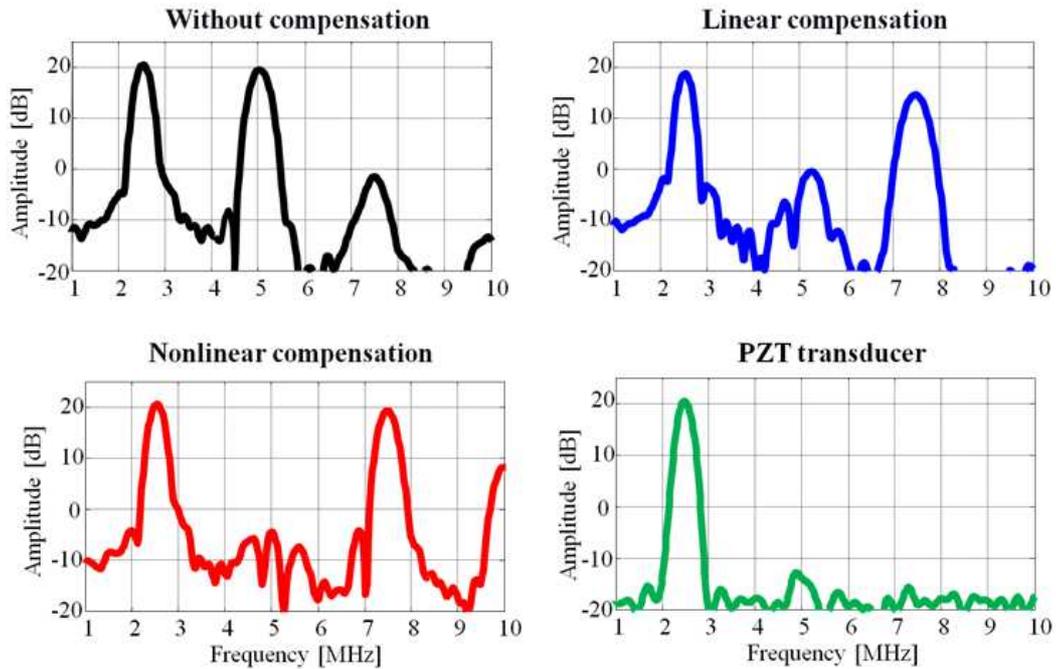


Figure 3.11 *Frequency spectra of the scattered signals from a thin wire using 32 interconnected cMUT elements in transmit without compensation, after optimal linear compensation and after optimal nonlinear compensation. The frequency spectrum of the scattered signal from the wire when a PZT transducer is used in transmit is also given.*

Figure 3.12 shows received spectra from SonoVue<sup>®</sup> bubbles' to the 3 successive cMUT excitations (no compensation, linear and nonlinear compensations). Comparison with an excitation using a PZT single element transducer was carried out in order to evaluate the efficiency of the compensation methods to recover bubbles' harmonic responses. Therefore, a 2.25 MHz PZT transducer was used in transmit at the same experimental conditions. The results demonstrate that the amplitudes of the 2<sup>nd</sup> harmonic component, when the cMUT was used in transmit with linear and/or nonlinear compensation are similar to those achieved when the PZT transducer was used in transmit. This confirms that both linear and nonlinear compensation methods allow the recovery of the contrast agent nonlinear response without source harmonic contamination.

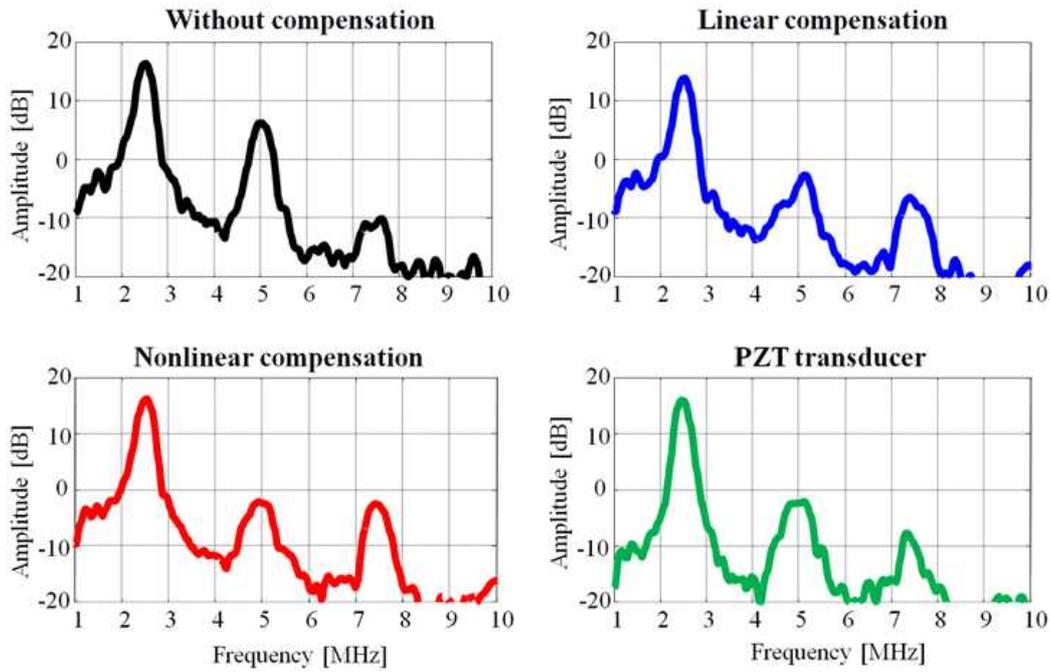


Figure 3.12 *Frequency spectra of the scattered signals from SonoVue<sup>®</sup> microbubbles using 32 inter-connected cMUT elements in transmit without compensation, after optimal linear compensation and after optimal nonlinear compensation. The frequency spectrum of the scattered signal from the microbubbles when a PZT transducer is used in transmit is also given.*

## DISCUSSION

cMUT nonlinear behavior was firstly explored in this experimental study. The results demonstrated a linear dependency between the harmonic to fundamental ratio and the applied voltage. According to (3.3), the harmonic level of the generated acoustic pressure depends only on the excitation voltage  $V_{ac}(t)$  whereas the fundamental component amplitude varies according to both the excitation voltage  $V_{ac}(t)$  and the bias voltage  $V_{dc}$ . Without bias voltage, the fundamental component generated from the cMUT element is too low compared to the harmonic amplitude. Inversely, when the excitation voltage is low, weak harmonic generation is detected. Consequently, measured output pressure contains mainly a fundamental component and the cMUT behavior is dominantly linear. Optimized amplitudes of bias and excitation voltages are hence necessary to allow a good compromise between sensitivity and harmonics generation.

Two compensation approaches were proposed and evaluated in this study. The results demonstrated a significant reduction of cMUT harmonic generation for each approach where a suppression of 24 dB and 18 dB of the 2<sup>nd</sup> harmonic were achieved for the linear method and

for nonlinear method respectively when a single cMUT element was driven. The linear approach gave similar cancellation results to those obtained with the linear iteration method presented by Zhou *et al.* (Zhou, Reynolds 2004) on 1 excited element. However, we should mention that the results depend on whether 1 or several elements are excited. Using 32 inter-elements, the nonlinear method as presented in this study seems to be more efficient than the linear method. We believe that this is mainly attributed to the fact that the nonlinear method is less sensitive to the inter-element variability. Inter-element variation could be explained by charging problems induced by charges trapped in the dielectric layer (Huang, Haeggstrom 2005). Trapped charges are caused by the fabrication process and depend on bias voltage, amplitude and frequency of excitation voltage. The high applied voltages used in our experiments increase charge trapping phenomenon. As there is no system to discharge those, charges remain within the dielectric layer and their accumulation modifies the applied voltage by a random value. Consequently, the reliability and repeatability of cMUT is degraded and their capacitance can differ from cell to cell on an array. Solutions were found to reduce charging problems as a bias charge regulator (Fraser 2001) or addition of isolation posts on electrodes to minimize the trapped charges (Huang and Khuri-Yakub 2009).

This statement is supported by (3.10) where the nonlinear coefficient shows to depend only on the excitation voltage whereas in the linear method, the cancellation parameter depends on both bias voltage and excitation voltage (3.7).

Linear compensation method allows a reduction of 24 dB for single element experiment whereas it provides a reduction of 22 dB when multiple elements are used. This demonstrates that the linear method gives a lower suppression when several elements are used. We believe that this is mainly attributed to the fact that compensation parameters (amplitude and phase) exhibit important inter-element variability for the linear method (as shown in Table 3.I). Consequently, compensation parameters applied on multiple elements correspond to the average of all optimal parameters for all elements and thus do not achieve similar compensation efficiency as reached in case of a single element.

However, results demonstrate that the nonlinear method is better when it was applied on 32 elements (27 dB) than on a single element (18 dB). As shown in table 3.I, the nonlinear compensation method is not sensitive to the inter-element variability. This good reduction is attributed to a better signal to noise ratio since we use multiple elements. In fact, as shown in Fig. 3.6 and Fig. 3.9, the 2<sup>nd</sup> harmonic level after nonlinear method is reduced at the same value of -10 dB, close to noise level, whereas the original level of the 2<sup>nd</sup> harmonic was

respectively + 8 dB and +17 dB for single and multi-element excitation. We can conclude that the difference is only due to a better signal to noise ratio and finally, the 2<sup>nd</sup> harmonic level is reduced to the noise level when one or several element are excited when nonlinear method is used.

Furthermore, our results showed that the linear compensation method influences the generated fundamental level in contrary to the nonlinear method which does not affect the amplitude of the fundamental component. This is likely attributed to the nonlinear interaction between the frequency components  $f_0$  and  $2f_0$ . As demonstrated in (3.6), nonlinear interactions between fundamental signal and the compensation component might occur at the difference frequency and at the sum frequency. These interactions are expressed by  $\alpha v_{ac}$  factor. So, an undesired fundamental component depending on the amplitude of compensation component is generated. Fundamental level can be reduced by 4 dB when linear compensation method is applied. Clearly, this method could be problematic when high sensitivity is needed due to the deterioration of the fundamental amplitude. On the other hand, there is no nonlinear interaction between fundamental and compensation components at frequency  $f_0$  for nonlinear compensation approach. As shown in (3.9), the fundamental level does not depend on the compensation component amplitude.

Phase delay plays a major role in compensation method. Hydrophone measurements show that a weak variation of few degrees influences the efficiency of the method. For example, a 5° variation modifies harmonic cancellation above 10 dB when the linear approach is applied.

For linear compensation methods, the optimal parameters consisted of a component with an amplitude corresponding to 20% of the fundamental excitation amplitude and a phase of 2.7°. In fact, as shown in (3.7), the optimal amplitude needed for linear compensation method is expressed by  $\alpha$ . As calculated,  $\alpha$  depends on the excitation voltage  $v_{ac}$  and bias voltage  $V_{dc}$ . Our experiments were realized for an excitation voltage  $v_{ac} = 0.8 V_{dc}$  ( $v_{ac}/V_{dc}=0.8$ ). In these conditions, the optimal amplitude for the inverted added component could be reduced at  $\alpha = 0.2 V_{ac}$  (or 20%). We can conclude that the experimental value of the amplitude corresponds to the theoretical value. Moreover, the optimal phase can be attributed to the cMUT transfer function and so depends on the transmitted frequencies and the bias voltage  $V_{dc}$ .

Considering nonlinear compensation method, the optimal amplitude and phase corresponded respectively to 55% and 5.4°. The optimal theoretical amplitude is given in (3.10) where  $\beta = 0.5 v_{ac}$  (or 50%) for the inverted component at  $3f_0$ . Therefore, experimental result is in agreement with the theoretical value and demonstrates that the optimal amplitude can be

predicted. The optimal phase also depends on the cMUT transfer function and is induced by the phase shift between the fundamental component at  $f_0$  and the added component at  $3f_0$ .

SonoVue<sup>®</sup> microbubbles' responses to cMUT excitations were explored. Results demonstrate that using appropriate compensation methods on cMUTs, nonlinear response of microbubbles might be recovered and discriminated from nonlinearity of the source transducer.

## **CONCLUSIONS**

The results showed a significant reduction of the 2<sup>nd</sup> harmonic signal up to 20 dB when compensation methods are applied on 32 inter-connected cMUT elements. Furthermore, when several elements are excited in parallel, nonlinear cancellation method seems to be optimal providing a better harmonic reduction. The results demonstrate the need for compensation methods in nonlinear imaging and the opportunity to use cMUT with traditional harmonic imaging techniques, for both tissue harmonic imaging and contrast harmonic imaging.

## **ACKNOWLEDGMENT**

Authors would like to acknowledge Bracco Research, Geneva for supplying contrast agent and Agence Nationale pour la Recherche (ANR-07- TecSan-015-01) for financial support.

### 3.4 Etude complémentaire : Imagerie harmonique native avec une sonde cMUT.

Dans cette étude, nous proposons d'évaluer le potentiel des cMUTs pour l'imagerie harmonique native (THI). L'influence de la non linéarité intrinsèque de la sonde cMUT sur la mesure de l'harmonique produite par les effets de la propagation non linéaire est étudiée. Ces résultats sont comparés avec ceux obtenus à partir d'un signal pré-compensé afin de quantifier les perturbations liées au comportement non linéaire du cMUT et évaluer la nécessité d'une compensation pour la THI.

#### 3.4.1 Dispositif expérimental

Une sonde linéaire cMUT, 128 éléments, centrée à 4,5 MHz, a été connectée au système échographique Multi X. L'écho transmis par la sonde a été mesuré dans l'eau le long de l'axe de propagation (de 4 mm à 72 mm) par un hydrophone à aiguille calibré (0,2 mm de diamètre, Precision Acoustics, Dorchester, UK) monté sur un système de positionnement XYZ contrôlé par ordinateur (TriOptics, Wedel, Germany). Des signaux gaussiens de 2 cycles centrés à 2,5 MHz et 3,5 MHz ont été utilisés lors de ces mesures. Ces excitations permettent de récupérer le 2H dans la bande de fréquence de la sonde tout en évitant le recouvrement fréquentiel. Les tensions d'excitation  $v_{ac}=80 V_{pp}$  (maximum de la plateforme échographique) et de polarisation  $V_{dc}=80 V$  (80% collapse) furent appliquées afin d'obtenir la meilleure sensibilité. Sans focalisation (onde plane), la pression négative mesurée le long de l'axe de propagation est inférieure à 100 kPa ne permettant pas la visualisation d'une composante non linéaire liée à la propagation.

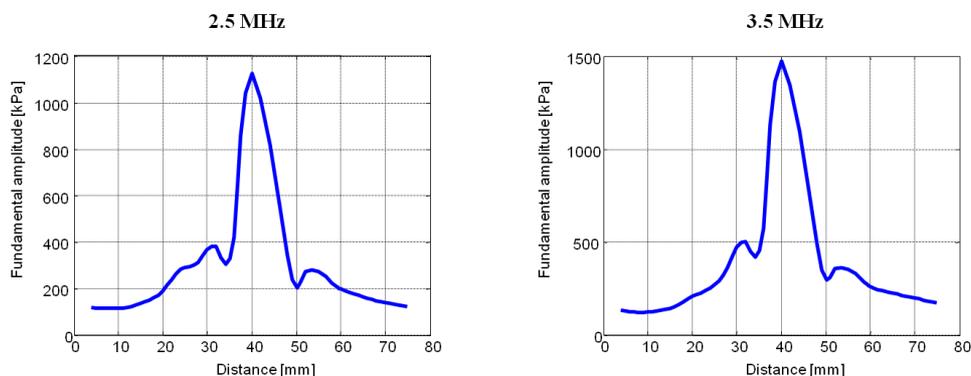


Figure 3.13 Profil axial de l'onde émise par la sonde cMUT à la fréquence fondamentale pour une focalisation électronique à 40 mm. Les profils sont présentés pour une excitation gaussienne de 2 cycles à 2,5 MHz et à 3,5 MHz.

Une focale électronique à 40 mm a donc été appliquée afin d'augmenter la pression acoustique et d'engendrer une propagation non linéaire avec un niveau mesurable. Par conséquent, la majorité de l'énergie du faisceau ultrasonore est concentrée à 40 mm, comme illustré dans la Fig. 3.13 pour la fréquence fondamentale.

La compensation linéaire précédemment décrite fut appliquée afin de supprimer l'harmonique généré par la source. Ainsi, seule la composante harmonique attribuée à la propagation non linéaire de l'onde est mesurée. Toutefois, l'implémentation de méthode par compensation non linéaire, impliquant l'émission de plus fortes amplitudes n'est pas possible de part la limitation de la tension d'entrée de notre échographe. L'optimisation de la compensation linéaire a été réalisée proche de la sonde (à 4 mm) pour l'ensemble des éléments. Pour les deux fréquences, les paramètres optimaux de la composante de compensation ont été déterminés et correspondent à une amplitude de  $-20 V_{pp}$  et un retard de 35 ns. Ces paramètres sont en en concordance avec la valeur théorique (éq. 3.7).

### 3.4.2 Résultats et discussion

Les profils axiaux obtenus à la fréquence harmonique (Fig. 3.14) sont proches de ceux mesurés à la fréquence fondamentale (Fig. 3.13). Le maximum de signal non linéaire est obtenu à la focale (40 mm). Au-delà, l'amplitude du 2H diminue car la pression incidente décroît fortement. L'application de la méthode de compensation réduit le niveau du 2H tout le long de l'axe de propagation et permet d'estimer le 2H uniquement engendré par la propagation non linéaire.

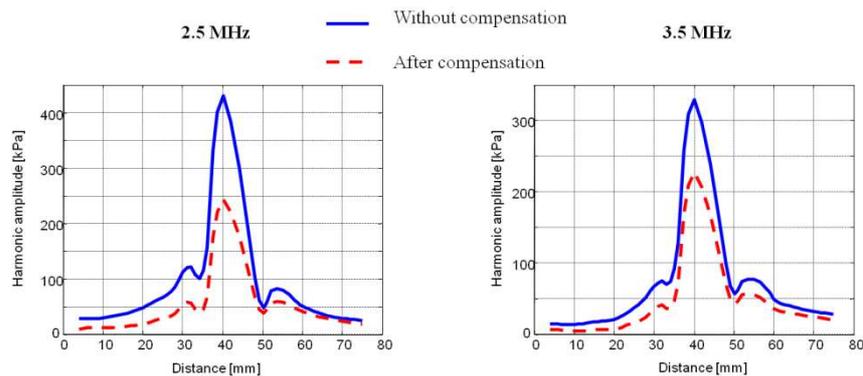


Figure 3.14 Profil axial de l'onde émise par la sonde cMUT à la fréquence harmonique sans compensation (courbe solide) et après compensation (courbe pointillée) pour une focalisation électronique à 40 mm. Les profils sont présentés pour une excitation gaussienne de 2 cycles à 2,5 MHz et à 3,5 MHz.

Une analyse spectrale de l'onde transmise par le cMUT a été effectuée à différentes profondeurs avec un pas de 4 mm. Les spectres obtenus à 4 mm (proche de la sonde), 40 mm (à

la focale de la sonde) et 72 mm (champ lointain) sont présentés pour une excitation à 2,5 MHz (Fig. 3.15). Les résultats ont été normalisés afin de comparer les niveaux d'harmoniques observés par rapport au fondamental. Avant compensation, nous pouvons constater que la composante 2H (5 MHz) mesurée à 4 mm est 15 dB en dessous du niveau du fondamental (Fig. 3.15A). La composante 2H est uniquement attribuée au comportement non linéaire du transducteur car la distance de propagation est trop faible pour engendrer des effets non linéaires à cette pression (environ 100 kPa à 4 mm).

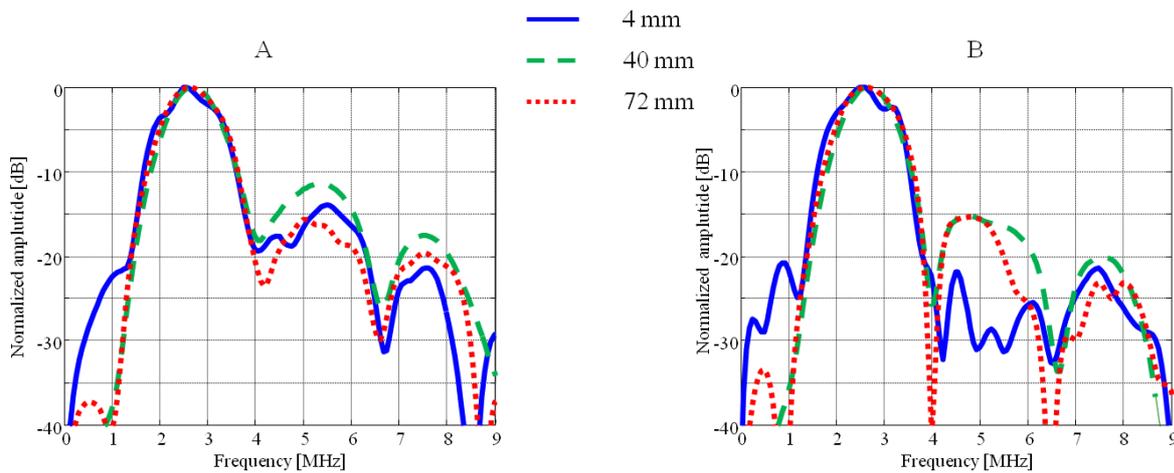


Figure 3.15 Spectres des échos propagés pour une excitation à 2,5 MHz. Les résultats sont présentés sans compensation (A) et après compensation (B) pour une distance proche de la sonde (solide) à la focale (tirets) et loin de la sonde (pointillés).

A la focale, nous observons une augmentation de 3 dB de l'amplitude du 2H causée par la propagation non linéaire de l'onde dans l'eau due à la forte pression générée à 40 mm (1.1 MPa). La composante 2H observée est donc composée de la contribution non linéaire due au cMUT et de celle résultant de la propagation non linéaire de l'onde. Loin de la sonde, la composante 2H décroît par rapport au fondamental jusqu'à un niveau proche de -15 dB. Ceci peut s'expliquer par l'atténuation de l'onde qui est plus importante à la fréquence harmonique. D'autre part, à partir de 50 mm, la pression de l'onde se propageant dans le milieu est trop faible (< 200 kPa) pour engendrer des distorsions non linéaires (Fig. 3.13). Après compensation, le niveau du 2H mesuré proche de la sonde est réduit jusqu'à 30 dB en dessous du fondamental (Fig. 3.15B). Nous pouvons donc en conclure qu'aucun 2<sup>nd</sup> harmonique généré par le transducteur n'est transmis dans le milieu. A la focale et loin de la source, les niveaux de 2H observés sont proches de -15 dB en dessous du fondamental (Fig. 3.15B). Ces harmoniques sont, par conséquent, uniquement attribués à la propagation non linéaire. La compensation permet donc d'extraire et de visualiser distinctement l'harmonique de propagation (+15 dB à la

focale). Nous pouvons également constater que l'addition des effets non linéaires (source + propagation) résulte en une augmentation de la composante 2H de 3 dB à la focale (-12 dB) par rapport à la propagation non linéaire seule (-15 dB). Ces résultats confirment qu'il est impossible de distinguer les deux effets non linéaires sans compensation du signal d'excitation et, par conséquent, mettent en évidence l'importance de l'émission de signaux pré-compensés pour l'imagerie THI avec cMUT.

Les résultats obtenus à 3,5 MHz avec la même sonde cMUT montrent un comportement similaire (Fig. 3.16). A cette fréquence, l'harmonique produit par le cMUT à 4 mm est 20 dB en dessous du fondamental lorsqu'aucune compensation n'est appliquée. Dans ce cas, le 2H généré par le transducteur est plus faible que pour une excitation à 2,5 MHz car la fréquence d'excitation se rapproche de la fréquence centrale du transducteur (4,5 MHz) (Lohfink and Eccardt 2005). Après compensation, le niveau d'harmonique obtenu proche de la sonde est une nouvelle fois proche de -30 dB (Fig. 3.16B). De nouveau, la transmission du signal pré-compensé permet de visualiser uniquement la réponse non linéaire issue de la propagation de l'onde. La composante 2H engendrée par la propagation non linéaire est environ à -19 dB à la focale et loin de la sonde (Fig. 3.16B) offrant ainsi une dynamique de visualisation de 11 dB. Sans compensation, la dynamique de visualisation est seulement de 3 dB (Fig. 3.16A). Ces résultats démontrent que l'emploi d'une sonde cMUT en THI nécessite inévitablement la transmission d'un signal compensé.

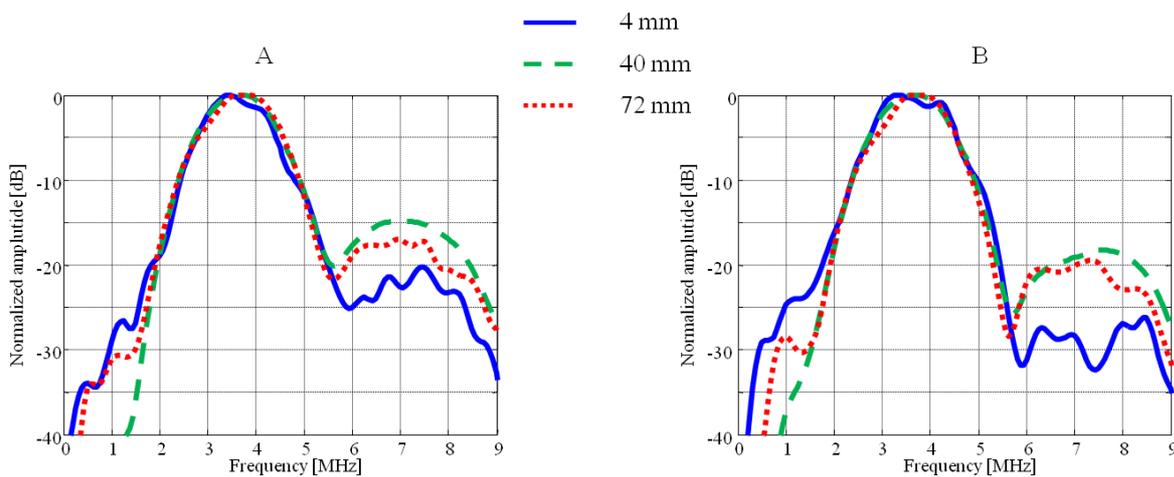


Figure 3.16 Spectres des échos propagés pour une excitation à 3,5 MHz. Les résultats sont présentés sans compensation (A) et après compensation (B) pour une distance proche de la sonde (solide) à la focale (tirets) et loin de la sonde (pointillés).

Nous constatons que la composante indésirable générée par le cMUT perturbe fortement la mesure de la réponse harmonique liée à la propagation. L'interaction des deux effets non

linéaires résulte en une augmentation du 2H d'environ 3 dB. Ces résultats rappellent ceux obtenus par Tang *et al.* sur l'influence de la propagation d'une onde non linéaire en imagerie de contraste (Tang, Kamiyama 2010). Les auteurs ont montré que la transmission d'une onde non linéaire engendrait une augmentation de la réponse harmonique des microbulles. Toutefois, la propagation d'une onde non linéaire induit une dégradation importante du CTR pouvant atteindre 12 dB.

### 3.5 Conclusions et perspectives :

Cette étude a mis en évidence l'importance et l'efficacité des méthodes de compensation pour l'imagerie harmonique. Cependant, les paramètres de compensation (amplitude, bande passante et phase) doivent être préalablement optimisés pour obtenir une réduction significative du 2<sup>nd</sup> harmonique généré par le cMUT. Bien que le coefficient d'amplitude puisse s'obtenir théoriquement, la phase optimale dépend de la fonction de transfert du cMUT et nécessite une mesure précise. Toutefois, une fois la phase connue, les deux méthodes peuvent être aisément implémentées dans un échographe, la phase ne variant pas quelque soit la tension appliquée. En effet, l'amplitude optimale peut être déterminée très simplement par la théorie en fonction des tensions appliquées et donc du MI appliqué lors d'un examen échographique. La bande passante dépend quant à elle de celle du signal d'excitation ( $1/\sqrt{2}$ ).

Récemment, Sénépond *et al.* ont développé un modèle temporel permettant de simuler la réponse acoustique d'un transducteur cMUT (Sénépond 2010). La pression rayonnée par un élément cMUT a été mesurée expérimentalement à l'aide d'un hydrophone et comparée à celle estimée par le modèle théorique pour un élément cMUT de configuration identique. Une excellente corrélation en termes de réponses temporelles et fréquentielles a été obtenue notamment pour la composante harmonique. A partir de ce modèle, il est donc possible d'estimer efficacement la réponse non linéaire d'un cMUT et de la compenser en conséquence. Cet outil s'avère donc très utile car il permettrait de définir les paramètres optimaux de compensation et ainsi éviter la caractérisation expérimentale. Le signal pré-compensé issu du modèle peut donc être simplement implémenté dans un échographe. Toutefois, l'utilisation de ce modèle ne permet cependant pas de prendre en considération la modification du signal d'excitation induit par le vieillissement de la sonde.

Bien que la compensation non linéaire semble la plus efficace lorsque plusieurs éléments sont excités, cette méthode est rapidement limitée par le système échographique. Afin

d'améliorer la sensibilité du cMUT, il est nécessaire d'émettre des tensions d'excitations proches de la saturation de l'échographe ( $80 V_{pp}$ ). Par conséquent, le système ne peut supporter l'ajout d'une composante dont l'amplitude est égale à la moitié de la tension d'excitation initiale (éq. 3.10). Ce problème peut être résolu soit en améliorant l'échographe pour émettre des tensions supérieures à  $80 V_{pp}$ , soit en optimisant le design de la sonde afin d'obtenir un meilleur coefficient de couplage. Ainsi, la sensibilité de la sonde pourrait être préservée tout en excitant le cMUT avec des tensions inférieures.

Très récemment, Pasovic *et al.* ont proposé une méthode appelée SHRS (Second Harmonic Reduction Signal) destinée à réduire le 2H engendré par la propagation non linéaire (Pasovic, Danilouchkine 2011, Pasovic, Danilouchkine 2010). Dans cette approche, le signal de suppression est composé de multiples composantes discrètes permettant de couvrir l'ensemble de la bande fréquentielle du second harmonique. Les paramètres optimaux (amplitude et phase) de chaque composante sont calculés à partir de l'équation de propagation non linéaire. Leurs résultats démontrent une réduction du 2H de 40 dB par rapport au fondamental sur 75 % de la bande harmonique. Or, dans nos résultats obtenus après application des deux méthodes de compensation (linéaire et non linéaire), nous observons que la suppression du 2H produit par le cMUT n'est pas homogène sur l'ensemble de la bande fréquentielle. Nous supposons donc que la combinaison des approches linéaire et non linéaire avec la méthode SHRS appliquée au cMUTs permettrait d'optimiser la réduction du 2H sur l'ensemble de la bande harmonique.

Dans le chapitre suivant, nous proposons d'analyser le potentiel des cMUTs pour l'imagerie de contraste ultrasonore et d'évaluer l'intérêt du signal de compensation combiné avec une séquence usuelle d'imagerie non linéaire.

## Chapitre 4

# Application des cMUTs en imagerie de contraste : imagerie large bande

### 4.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous proposons d'exploiter la large bande fréquentielle des cMUTs pour imager les composantes non linéaires générées par les agents de contraste. Nos travaux se sont orientés vers la mesure simultanée des réponses SH et 2H des microbulles. D'autre part, la méthode de compensation linéaire présentée dans le chapitre 3 a été implémentée et appliquée sur l'ensemble de la sonde. Les résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'un manuscrit en cours de révision au journal IEEE UFFC.

### 4.2 Résumé de l'article

Selon le signal d'excitation, les microbulles peuvent générer différentes réponses harmoniques (2H, SH, ...). Toutefois, la bande passante limitée des transducteurs piézoélectriques ne permet de visualiser qu'une seule composante non linéaire (traditionnellement le 2H). Nous proposons dans cette étude d'exploiter la large bande fréquentielle des transducteurs cMUTs en imageant simultanément la composante harmonique (2H) et la composante sous-harmonique (SH).

Dans un premier temps, le niveau de SH présent dans la réponse de microbulles SonoVue<sup>®</sup> a été étudié en fonction de l'amplitude et de la bande passante du signal d'excitation. Pour cela, des impulsions Gaussiennes centrées à 2,5 MHz ont été transmises sur un mono-élément PZT. Les réponses des agents de contraste ont été mesurées à l'aide de deux mono-éléments PZT centrés à 1 MHz et 5 MHz afin de récupérer respectivement les composantes SH et 2H. Par la suite, la sonde linéaire cMUT 64-éléments a été connectée sur la plateforme échographique. Des séquences d'inversion de phases ont été implémentées afin de supprimer la composante fondamentale des échos tout en conservant le 2H et le SH permettant ainsi une imagerie large bande.

Les résultats révèlent la présence d'une réponse significative à la fréquence SH lorsque de courtes impulsions sont transmises. Ceci confirme que la composante SH peut être utilisée dans des conditions standards d'imagerie. Toutefois, l'utilisation des cMUTs pour l'imagerie harmonique large bande nécessite l'application d'une méthode de compensation. La transmission d'un signal pré-compensé résulte en une augmentation de 8,5 dB du CTR. La comparaison des résultats obtenus démontrent que la contribution de la composante SH engendre jusqu'à 4 dB d'augmentation en termes de SNR et de CTR par rapport à l'imagerie 2H seule.

### 4.3 Article: Wideband harmonic imaging of ultrasound contrast agent with a cMUT array

Soumis dans *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*

Anthony Novell<sup>1</sup>, Mathieu Legros<sup>2</sup>, Guillaume Férin<sup>2</sup>, Ayache Bouakaz<sup>1</sup>

1. UMR Inserm U 930, CNRS ERL 3106, Université François Rabelais, Tours, France

2. Vermon SA, Tours, France

Running title: Wideband harmonic imaging with cMUT.

## **ABSTRACT**

When submitted to a suitable excitation, microbubbles generate various nonlinear components, such as the 2<sup>nd</sup> harmonic (2H) or the subharmonic (SH). Currently, due to the limited frequency bandwidth of piezoceramics (PZT) transducers, only a single nonlinear component (traditionally 2H) is selected and imaged. In this study, we exploit the wide frequency bandwidth of Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUTs) in order to enhance the response from ultrasound contrast agents by selective imaging of the 2H and the SH components concomitantly. Firstly, the generation of the SH component from SonoVue<sup>®</sup> microbubbles was studied as a function of the excitation pulse bandwidth and amplitude by transmitting 2.5 MHz Gaussian pulses to the PZT single element transducer. The results obtained demonstrate the presence of SH even for shorter excitation signals traditionally used for harmonic imaging. Then, images based on pulse inversion method were recorded using a 64-elements cMUT linear array probe (99% bandwidth at -3 dB) connected to an open scanner. Due to the inherent nonlinear behavior of cMUT, a compensation method was applied for each transmitted pulse allowing a 8.5 dB increase in the Contrast to Tissue Ratio (CTR). Selective imaging at a wide frequency band including both the 2H and the SH components was carried out. At a high mechanical index, the SH contribution provided up to 4 dB increase in both the signal to noise ratio (SNR) and the CTR in comparison to the imaging at the 2H alone.

Keyword: Contrast agent imaging, cMUT, wideband imaging, subharmonic, pulse inversion

## INTRODUCTION

Ultrasound contrast agents (UCAs) are solutions of encapsulated gas microbubbles that are injected intravenously in order to enhance the echo from the blood stream (Bouakaz and de Jong 2007). Nowadays, UCAs play a significant role in clinical diagnosis in the fields of echocardiography for myocardial perfusion assessment and radiology for liver diseases detection and characterization, etc. The lasting challenge in contrast agent imaging consists in improving the contrast between blood and surrounding tissue. In recent years, new methods based on the specific scattering properties of contrast microbubbles have been introduced in order to recover UCA responses while echoes from tissues have been eliminated or reduced (de Jong, Bouakaz 2002). These properties are mainly based on the nonlinear behavior of contrast microbubbles. Nonlinear oscillations occur when the driving pressure exceeds an acoustic threshold, causing asymmetrical variation of the bubble radius during compression and expansion phases of the driving pressure. Upon suitable excitation, microbubbles generate various nonlinear components such as 2<sup>nd</sup> harmonic (2H), subharmonic (SH), ultraharmonic or superharmonic, components (de Jong, Emmer 2009). However, due to the limited frequency bandwidth of conventional PZT transducers, only one frequency component is selected and imaged at a time. Traditionally, the 2H component generated at twice the transmitted frequency is chosen since it provides a stronger signal to noise ratio (SNR) than the other nonlinear components. In practical terms, the excitation signal is transmitted at 2/3 of the center frequency of the PZT probe while the 2H component is received at 4/3.

Multi-pulses excitation sequences, such as pulse inversion (Simpson, Chin 1999) and power modulation (Brock-Fisher, Poland 1996), have been developed and are currently used to improve the clinical diagnosis. Pulse inversion consists in transmitting two successive pulses (called pulse 0° and pulse 180°) in which the second pulse is the 180° delayed replica of the first signal. Then, backscattered echoes from the two pulses are added, resulting in enhancing the harmonic component, while the fundamental component is suppressed or reduced. However, even if 2<sup>nd</sup> harmonic imaging improves considerably the contrast between microbubbles and surrounding tissue compared to fundamental imaging, the Contrast to Tissue Ratio (CTR) is nevertheless degraded by the tissue nonlinear propagation (Humphrey 2000).

For the last few years, many investigations on microbubble superharmonic components have been carried out for enhancing resolution of echographic images (Bouakaz, Frigstad 2002, Bouakaz, Krenning 2003). Superharmonic imaging takes advantage of higher harmonics generated by microbubbles (third, fourth and fifth harmonics) in order to discriminate tissue

and UCA responses (Bouakaz, Frigstad 2002). Nevertheless, due to the limited frequency bandwidth of PZT transducers, superharmonic imaging still requires the design of a new ultrasound transducer that would be able to transmit at a frequency  $f_0$  and to receive harmonic components at  $3f_0$ ,  $4f_0$  and  $5f_0$  (Bouakaz, Krenning 2003, van Neer, Matte 2010). One proposed solution is the use of an interleaved array transducer in which half of the elements are centered at the transmitted frequency  $f_0$  and the other elements, used in receive mode, are centered close to  $4f_0$ . Furthermore, new pulse excitation schemes have been developed to suppress ripple artifacts caused by frequency gaps in transducer bandwidth (van Neer, Danilouchkine 2009).

Recently, de Jong *et al.* have described a new nonlinear bubble property called “compression-only” behavior (de Jong, Emmer 2007). In their study, de Jong *et al.* have observed an asymmetrical response of coated bubbles even at acoustic pressures as low as 50 kPa. This phenomenon is characterized by a strong compression of microbubbles with low expansion. One explanation of this nonlinear behavior is attributed to the shell buckling state described by Marmottant *et al.* (Marmottant, Van Der Meer 2005). More recently, several studies have suggested a relationship between subharmonic generation and compression-only behavior (Frinking, Gaud 2009, Sijl, Rozendal 2008). Furthermore, a recent study of Dollet *et al.* based on optical measurements has shown that nonspherical oscillations of coated bubbles display a subharmonic behavior (Dollet, van der Meer 2008). The generation of subharmonics has been first studied by Eller *et al.* (Eller and Flynn 1969). Their study reveals the appearance of a frequency component at half the transmitted frequency in the bubble vibration. These asymmetrical oscillations of gas bubbles occur when the driving pressure exceeds a threshold (Shi, Forsberg 1999). Shankar *et al.* have shown that this threshold depends on the bubble mechanical properties (such as shell elasticity and viscosity) and is minimal when the insonation frequency is at twice the bubble resonance frequency (Shankar, Krishna 1999). For example, a pressure threshold of 300 kPa was found for Levovist<sup>®</sup> microbubbles (Shi, Forsberg 1999), whereas experiments have revealed a threshold value of 30 kPa for isolated SonoVue<sup>®</sup> microbubbles (Biagi, Breschi 2007). Consequently, the detection of subharmonic components may be achieved at low driving pressures, thus avoiding the destruction of a bubble and hence increasing its life time (Chomas, Dayton 2002). Another advantage of subharmonic imaging (SHI) is the possibility to explore deeper organs due to lower attenuation. Moreover, SHI allows a significant increase of CTR owing to the absence of subharmonic generation in tissue at diagnostic pressures and frequencies (Shankar, Dala Krishna 1998). Goertz *et al.* have studied the use of the subharmonic component for intravascular imaging at high frequencies

(Tx: 40 MHz/ Rx: 20 MHz) and compared imaging at subharmonics and standard harmonic imaging (Tx: 20 MHz / Rx: 40 MHz) using pulse inversion method (Goertz, Frijlink 2006). Their results have shown that for high driving pressures, SHI provides an enhancement of the CTR.

The amplitude, frequency and length of the driving pulse play a major role in the subharmonic generation. Biagi *et al.* have demonstrated that the pulse shape and microbubble concentration influence significantly the level of subharmonic emissions (Biagi, Breschi 2006). Moreover, the subharmonic response is stronger when long pulses are transmitted. To resolve this problem, Zhang *et al.* have proposed to use chirp excitation for enhancing the axial resolution with chirp compression (Zhang, Gong 2007). It has been shown that chirp signal produces subharmonics with higher amplitudes than those generated using a monochromatic pulse excitation with the same excitation frequency spectrum.

In this study, we propose to combine 2<sup>nd</sup> harmonic and subharmonic imaging using the pulse inversion method to enhance contrast agent detection. In the current contrast imaging methods, only the second harmonic component is selectively exploited because of the limited frequency bandwidth of standard PZT probes (approximately 80% at -6 dB). Nevertheless, the recent appearance of Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUTs) has offered new possibilities for medical ultrasound imaging (Caliano, Carotenuto 2005, Oralkan, Ergun 2002) . A cMUT element structure consists in a parallel plate capacitor composed of a rigid bottom electrode and a top electrode linked to a flexible membrane. Under the application of an alternating driving voltage, an electrostatic force is exerted between the top electrode and the bottom electrode leading to membrane vibrations generating thus acoustic waves (Oralkan, Ergun 2002). Current studies report that cMUT arrays exhibit a frequency bandwidth of more than 110% at -6 dB (Huang, Haeggstrom 2006). However, the drawback of cMUT is its inherent nonlinear behavior since the electrostatic force depends on the square of the applied voltage (Ladabaum, Jin 1998, Lohfink and Eccardt 2005). The acoustic wave generated at the surface of a cMUT probe is therefore composed of a fundamental excitation component in addition to an unwanted 2<sup>nd</sup> harmonic component (Novell, Legros 2009). The level of the nonlinear component depends on the amplitude of the excitation voltage, the transmitted frequency and the bias voltage (Lohfink and Eccardt 2005). The addition of a bias voltage (component) drags the membrane along the substrate, allowing its vibration without constraint. The bias voltage is usually applied between the electrodes to deflect the membrane to an optimal position to achieve higher sensitivity, bandwidth and linearity (Huang, Haeggstrom

2006, Jin, Oralkan 2001). In conventional regime, the optimal bias voltage is typically at 80% of the membrane collapse voltage. Nevertheless, a strong bias voltage can collapse the membrane on the substrate generating thus nonlinear distortions (Huang, Haeggstrom 2006).

The unwanted harmonic component generated at the surface of the cMUT deteriorates the image quality since it pollutes the nonlinearities from the explored media. Recently, Zhou *et al.* (Zhou, Reynolds 2004) and Novell *et al.* (Novell, Legros 2009) have proposed methods, called linear and nonlinear cancellation approaches, to reduce the unwanted components. Both methods consist in associating a high frequency component to the original fundamental component to suppress the unwanted transmitted frequency. Experimental measurements demonstrated the efficiency of these approaches with a significant reduction ( $> 20$  dB) of the 2H level after compensation.

The main advantage of cMUT for contrast agent imaging lies in its wider frequency bandwidth varying from 110% to 140% at -6 dB (Huang, Haeggstrom 2006). This wide bandwidth allows the excitation of microbubbles at a fundamental frequency while receiving multiple scattered nonlinear components such as 2H, SH or superharmonics. In this study, we take advantage of the wide frequency bandwidth of cMUTs to perform wide band nonlinear contrast imaging. Thanks to pulse inversion method, the fundamental component from contrast agent response is suppressed whereas the SH and the 2H components are preserved. Wideband imaging with cMUT in combination with pulse inversion can be exploited to receive simultaneously both the SH and the 2H responses.

## **MATERIAL AND METHODS**

The first set of measurements was carried out with single element transducers to investigate the SH and 2H generation from SonoVue<sup>®</sup> microbubbles at various excitation parameters (acoustic pressure and frequency bandwidth of the driving signal). Subsequently, measurements were carried out with a cMUT probe connected to an open research scanner (M2M, Les Ulis, France). First, hydrophone measurements were performed in order to determine the transmit settings necessary to cancel the intrinsic nonlinear behavior of the cMUT probe. Afterwards, measurements in a flow phantom using contrast microbubbles were realized and the wideband imaging (SH and 2H) was carried out. The performances of the wideband nonlinear imaging approach (CTR and SNR) were evaluated and compared to imaging at the 2<sup>nd</sup> harmonic frequency alone.

*A. Acoustical measurements*

The aim of the acoustical measurements is to explore the influence of the excitation waveform on the SH generation, mainly the frequency bandwidth and the pressure amplitude of the transmitted signal. Excitation signals consisted of Gaussian pulses centered at 2.5 MHz with bandwidth varying from 10% to 60%. This excitation frequency is chosen since it is close to twice the resonance frequency of the microbubbles. In a recent study of Tang *et al.*, attenuation measurements have shown that the resonance frequency of SonoVue<sup>®</sup> microbubbles is close to 1.5 MHz (Tang and Eckersley 2007). A pulse at 2.5 MHz represents a good compromise in order to generate a sufficient response at the SH and the 2H frequencies concomitantly. Furthermore, this frequency remains in the range of frequencies used in traditional contrast imaging.

The generation of the SH and 2H components was investigated as a function of the excitation pulse bandwidth (10, 30 and 60%) and the incident pressure (50 kPa to 900 kPa). The excitation signal was generated using Matlab (Mathworks, Natick, MA) and then transmitted through a GPIB port (National Instruments, Austin, TX) to an arbitrary function generator (33220A, Agilent, Palo Alto, CA). The signal was then amplified using a power amplifier (Amplifier Research 150A100B, Souderton, PA) and transmitted to a single-element PZT transducer with a center frequency of 3.5 MHz (Sofranel, Sartrouville, France), focused at 55 mm. The excitation transducer was mounted in a water bath with two others PZT single-element transducers placed perpendicularly and used in passive mode to receive the scattered echoes from microbubbles at the SH and 2H, respectively as shown in Fig. 4.1A. The receive transducers had center frequencies of 1 MHz (Imasonic, Besançon, France) and 5 MHz (Sofranel, Sartrouville, France) to measure the SH and 2H components, respectively. The SH component was measured using the 1 MHz transducer in receive mode and the echoes were filtered from 0.8 MHz to 1.8 MHz to isolate the SH component. Similar processing was applied to recover the 2H component using the 5 MHz transducer in receive and then filtering the echoes from 4 MHz to 6 MHz. Finally, the received echoes on both transducers were visualized on a digital oscilloscope (Tektronix, Beaverton, OR) and transferred to a personal computer through a GPIB port. For each acoustic pressure and bandwidth, pulse inversion method was used by transmitting two successive pulses in the media. The two pulses were separated by 20  $\mu$ s to be able to excite the same population of microbubbles. The contrast microbubbles were introduced into a small container made of Perspex containing water and the solution was gently stirred using a magnetic stirrer. SonoVue<sup>®</sup> microbubbles were used at a dilution of a 1/2000.

Over the four container fronts, an acoustical window with a diameter of 30 mm was made of TPX foil having a thickness of 20  $\mu\text{m}$ . The tissue response was mimicked using a 50  $\mu\text{m}$  diameter copper wire behaving as a solid reflector. The tank containing the microbubbles was substituted by the wire placed at the focus of the transmit transducer.

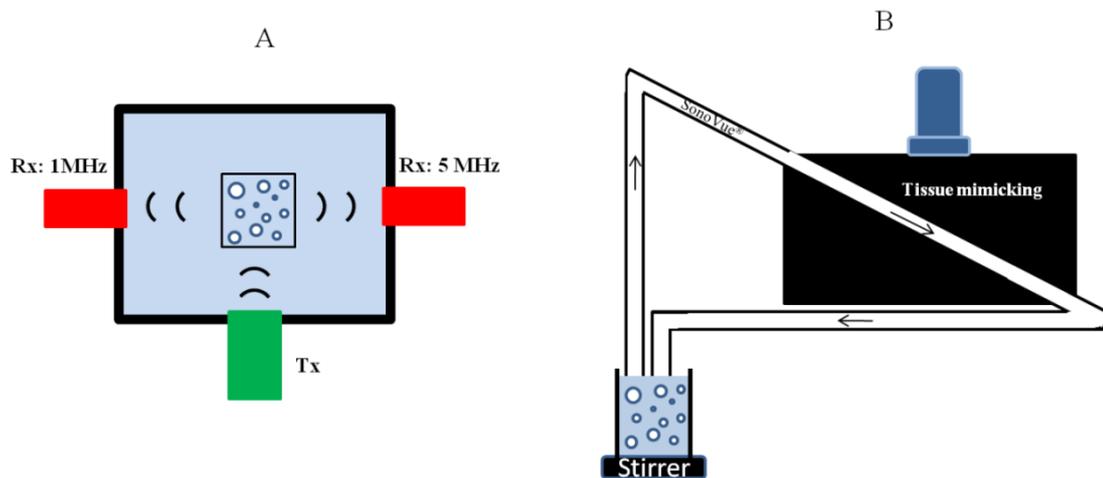


Figure 4.1 *Experimental setups for acoustical measurements (A) and for contrast agent imaging using a flow phantom (B).*

### *B. Compensation of the cMUT nonlinearities*

In this study, the linear compensation method was evaluated on the complete cMUT probe (Novell, Legros 2009). For pulse inversion imaging, the linear compensation method was applied on each transmitted pulse (0 and 180 pulses). This approach consisted in modifying the excitation signal by adding a new frequency component at the frequency  $2f_0$  along with the fundamental component at  $f_0$ . The compensating waveform must be selected to cancel the undesired  $2f_0$  component generated at the source (from the cMUT probe). Hydrophone measurements were carried out very close to the transducer surface and were used to establish the optimal parameters of the compensation signal. These parameters were obtained by varying the amplitude, the phase and the bandwidth of the compensation component until an optimal cancellation of the 2H was achieved.

### *C. Hydrophone measurements*

Hydrophone measurements were performed to estimate the cMUT bandwidth and to optimize the harmonic compensation method. The excitation signal was generated using Matlab (Mathworks, Natick, MA) and then transmitted to a 64-channel fully programmable ultrasound system (M2M, Les Ulis, France) equipped with analog transmitters. The experiments were

performed using a 64-element cMUT linear array probe (Vermon, France) with a pitch of 305  $\mu\text{m}$ . A bias voltage issued from a controllable power supply (PPS1007, Motech, Tainan, Taiwan) was coupled to the excitation voltage and applied to the cMUT probe. A bias voltage of 80 V, corresponding to 73% of the static collapse voltage of the probe, was used. The excitation voltage was varied from 20  $V_{pp}$  to 80  $V_{pp}$  corresponding to pressure amplitudes at the fundamental frequency from 225 kPa to 900 kPa at the focus.

The ultrasound signal generated by the cMUT probe was measured in the immediate vicinity of the cMUT surface (5 mm) to optimize the compensation method, and then, at the electronic focus of the probe (28 mm) using a 0.2 mm needle hydrophone (Precision Acoustics, Dorchester Dorset, UK) mounted on an XYZ positioning system (TriOptics, Wedel, Germany). Acoustic signals received by the hydrophone were then visualized with a digital oscilloscope (Tektronix, Beaverton, OR) and transferred to a personal computer through a GPIB port (National Instruments, Austin, TX) for further analysis using Matlab.

#### *D. Wideband nonlinear imaging in a flow phantom setup*

The pulse inversion method was implemented in the open scanner. Experiments were carried out on a tissue-mimicking phantom (ATS Laboratories, Bridgeport, CT) containing a 4 mm diameter tube in which a solution of SonoVue<sup>®</sup> (Bracco Research, Geneva, Switzerland) was circulating as shown in Fig. 4.1B. The tube was positioned at a distance of 28 mm from the probe surface and thus the electronic focus was set accordingly. The contrast agent solution was injected into a reservoir with a dilution ratio of 1/2000 and circulated at a fixed flow rate controlled using a pump (Cole-Parmer, Chicago, IL). Finally, radiofrequency (RF) lines were recorded and B mode images were constructed offline using Matlab. The transmitted signal consisted of a Gaussian pulse, centered at 2.5 MHz, with a bandwidth of 10%, 30% or 60%. The amplitude was varied from 225 kPa to 900 kPa (the corresponding non derated Mechanical Index ranged from 0.14 to 0.57 at 2.5 MHz) and the frame rate was set to 8 frames per second to minimize microbubble destruction. In order to compare microbubbles' echoes from both 0° and 180° pulses, the flow velocity was set to minimal.

## **RESULTS**

### *A Acoustical measurements*

Figure 4.2 displays the spectra of microbubbles' responses received with the 1 MHz transducer. These responses were measured for 3 excitation pulses centered at 2.5 MHz with

10%, 30 % and 60 % bandwidths at driving pressures of 200, 400 and 600 kPa (A, B and C). These spectra reveal that a significant SH component at 1.25 MHz is generated when Gaussian pulses are transmitted. SH depends on both the acoustic pressure and the pulse bandwidth of the excitation signal. In fact, for a 10% bandwidth pulse (solid curves), the SH component is weak when the microbubbles are excited at 200 kPa. At 400 kPa, the SH level is 9 dB higher and increases strongly up to 23 dB for an applied acoustic pressure of 600 kPa. However, at this excitation frequency, the SH generation seems to have a different behavior when the driving pulses are shorter. At 200 kPa and 400 kPa applied pressures, one can notice that the SH component at 1.25 MHz is higher for the excitation pulses with 30% and 60% bandwidths as compared to the 10% bandwidth pulse. At 600 kPa, the SH response from the smallest pulse bandwidth is the strongest. Compared to 10% bandwidth excitation, the SH responses from microbubbles for a 30% bandwidth driving pulse are approximately 9 dB higher at 200 kPa and 400 kPa but 4 dB lower at 600 kPa. A similar trend is observed for a 60% bandwidth excitation in which the SH level is 12 dB and 15 dB higher at 200 kPa and 400 kPa, respectively, and close to the level obtained with 10% bandwidth excitation for a 600 kPa acoustic pressure.

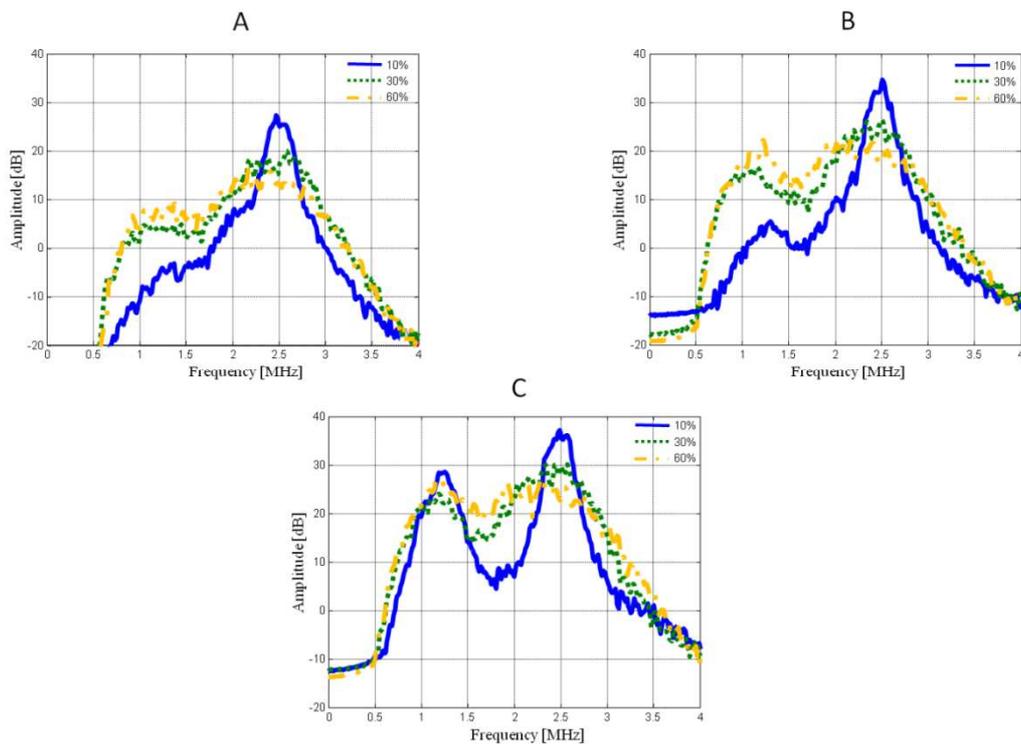


Figure 4.2 Spectra of SonoVue® acoustical responses to 2.5 MHz transmitted pulses with 10% (solid), 30% (dotted) and 60% (dashed) bandwidths for a driving pressure of 200 kPa (A), 400 kPa (B) and 600 kPa (C). Measurements were realized with a 1MHz PZT transducer in receive mode.

The SNR from SonoVue<sup>®</sup> response is displayed in Fig. 4.3 for the SH and the 2H components as a function of the incident pressure. The averaged values over 19 acoustical measurements and standard deviations are given for the three different bandwidths of 10% (square), 30% (dot) and 60% (triangle) after the pulse inversion method. The SNR curves after the pulse inversion method confirm the behavior at the SH frequency as observed in Fig. 4.2. For a driving pulse of 10 % bandwidth, one can notice a very weak SH component generated at 50 kPa. Then, the level of the SH component goes up by 0.045 dB/ kPa until an incident pressure of 300 kPa. In the acoustic pressure range between 300 kPa and 600 kPa, the SH level increases strongly by approximately 0.1 dB/ kPa. Finally, the subharmonic generation reaches a plateau. At 50 kPa, the SH component is 9 dB higher, using a pulse of 60% bandwidth, in comparison to the pulse at 10% bandwidth. This difference decreases with increasing pressure up to 600 kPa for which the SH generation becomes more important at the narrowest bandwidth. For the wide bandwidth excitation pulses, the measured SH component increases by 0.065 dB/ kPa up to 300 kPa and by 0.02 dB/ kPa for higher pressures.

For the 2H component, one can see a similar behavior for the three pulse bandwidths with a gradual increase of the nonlinear component. For all pressures, the 2H level is the highest for the 10 % bandwidth excitation pulse since more energy is transmitted. However, one can notice that, in contrary to the behavior at the SH frequency, the increase of the 2H level is less dependent on the pulse bandwidth. It should be mentioned that the levels of SNR at both the SH and the 2H frequencies cannot be compared because the sensitivities of the two receive transducers are different.

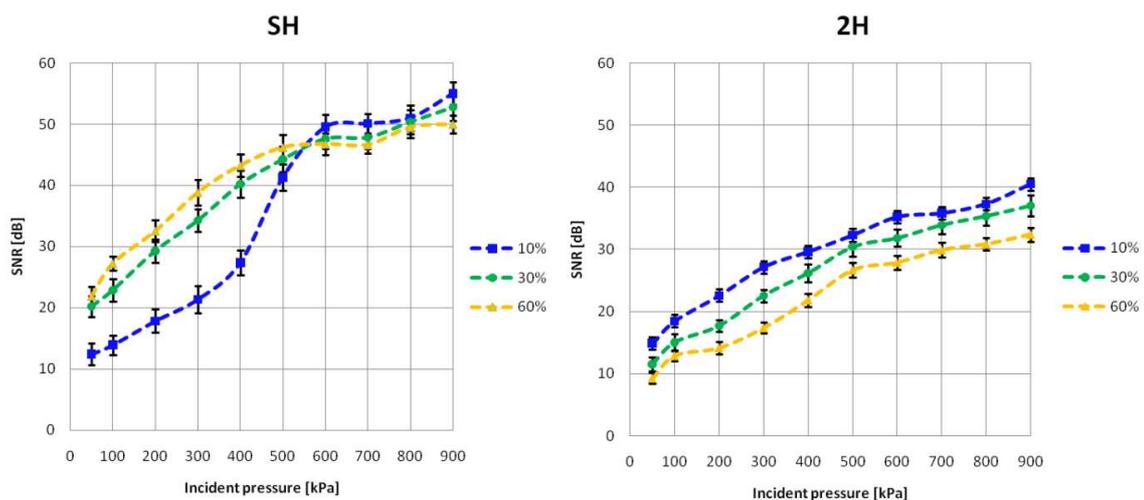


Figure 4.3 *Signal to Noise Ratio from SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses for the subharmonic component (left) and the 2<sup>nd</sup> harmonic component (right) as a function of incident pressure and transmitted pulse bandwidth.*

The CTR at both SH and 2H is shown in Fig. 4.4 using a thin wire as a solid reflector. For each pulse bandwidth, the measurements demonstrate that the CTR calculated for the SH component increases as a function of the incident pressure, whereas it decreases for the 2H component.

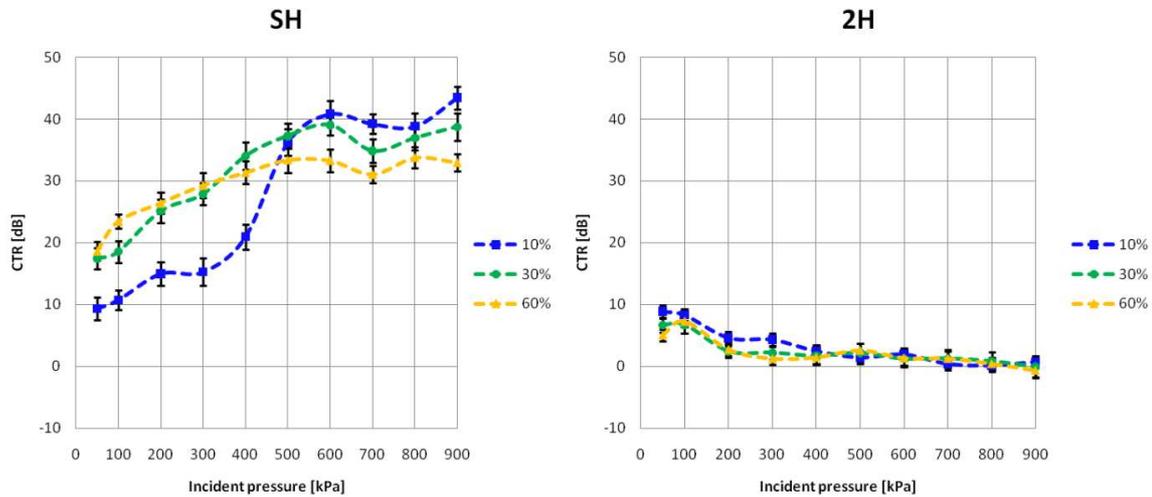


Figure 4.4 Contrast to Tissue Ratio from SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses for the subharmonic component (left) and the 2<sup>nd</sup> harmonic component (right) as a function of incident pressure and transmitted pulse bandwidth. Tissue response was obtained using a thin wire as a solid reflector. The decrease of the CTR at the 2H for higher applied acoustic pressures can be ascribed to the nonlinear propagation effects in the media which generate a stronger 2H component.

### B Hydrophone measurements

Figure 4.5 shows the normalized one-way frequency response of the cMUT probe and an equivalent PZT probe. A 7 MHz one-cycle pulse was transmitted using low voltage amplitudes to avoid nonlinear propagation effects. The cMUT bandwidth provides a specific behavior with 2 frequency peaks around 3 MHz and 5.5 MHz with approximately the same sensitivity. Moreover, a gap in the response is seen near 4 MHz. Excluding the gap, the measured fractional bandwidth at -3 dB is close to 92% at 20 V<sub>pp</sub> (solid), whereas it increases to 99% for the excitation at 40 V<sub>pp</sub> (dotted). A comparison with a 4.5 MHz standard PZT probe is given in dashed line. The measured fractional bandwidth from the PZT probe is much narrower (approximately 60% at -3 dB) and the main difference with the cMUT bandwidth lies in the low frequency range. The result demonstrates that it is not possible to receive frequency components below 2 MHz with a PZT probe with a significant sensitivity. An increase of 39% of the fractional bandwidth is obtained when cMUT are used offering thus a better sensitivity at low frequency compared to PZT. For example, the sensitivity of the cMUT probe is increased

by 18 dB at 1.25 MHz allowing thus to recover the SH component. This indicates that the sensitivity of the PZT probe would be much lower at the SH frequency reducing by that both the CTR and the SNR.

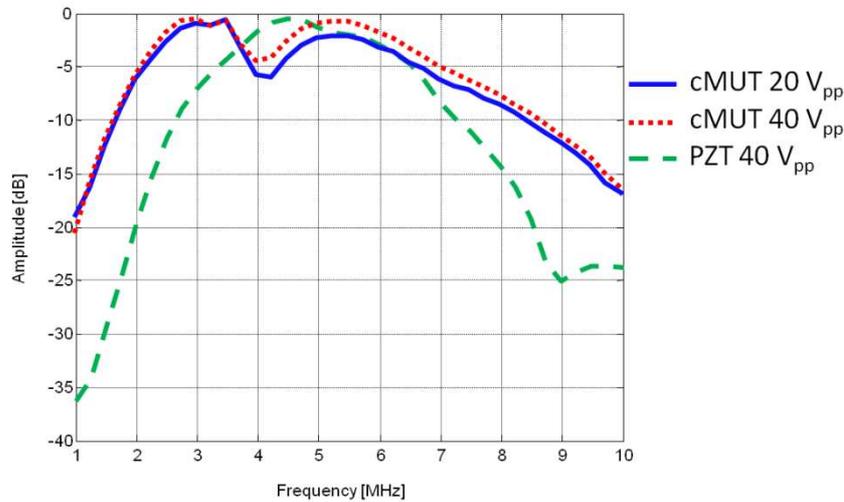


Figure 4.5 Normalized one-way sensitivity of cMUT probe as a function of frequency at 20 V<sub>pp</sub> (solid line) and 40 V<sub>pp</sub> (dotted line). The bandwidth for a PZT probe is displayed in dashed line.

Figure 4.6 shows the measured waveforms at the focus of the cMUT probe in water for an excitation voltage of 80 V<sub>pp</sub> and a bias voltage of 80 V. For this excitation voltage, the measured linear peak negative pressure at 2.5 MHz was 900 kPa at the transducer focal distance. Figure 4.6A shows the data of the intrinsic cMUT nonlinearity before compensation and Fig. 4.6B, after compensation. Only results for 60% bandwidth pulses are shown but the compensation approach was also optimized for the two other bandwidths. In both cases, with and without compensation, pulse 0° (top), pulse 180° (middle) and the resulting summed component after the pulse inversion method (bottom) are displayed. For each pulse, the optimal compensation component was first estimated very close to the cMUT surface by varying the driving parameters (the amplitude and the phase of the compensation signal) as described in our previous study (Novell, Legros 2009). For both 0° and 180° pulses, the same optimal compensation amplitude was found to be 20 V<sub>pp</sub>. Moreover, the identical optimal phase was obtained corresponding to a delay of 5 ns. As shown in Fig. 4.6B, the measured signals present symmetry indicating a significant suppression of the nonlinear component generated at the surface of the cMUT array. After pulse inversion, the curve given in the bottom in Fig. 4.6B demonstrates an important suppression.

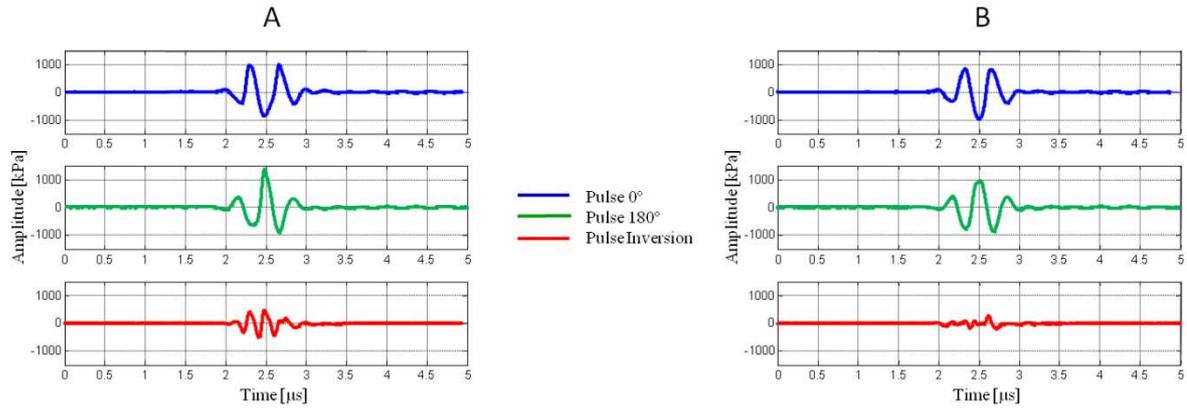


Figure 4.6 *Hydrophone measurements of acoustic pressures transmitted at the focus of the cMUT probe for original (A) and compensated excitations (B). Both figures display transmitted pressure from the pulse  $0^\circ$  (top), the pulse  $180^\circ$  (middle) and after the addition of the two pulses (bottom).*

The corresponding spectra are displayed in Fig. 4.7. Figures 4.7A and 4.7B show the measured spectra when the pulse  $0^\circ$  and the pulse  $180^\circ$  are transmitted, respectively. The results show a second harmonic level (at 5 MHz) only 16 dB below the fundamental component for both pulses before compensation (solid lines). After applying the compensation method, we appreciate a decrease in the second harmonic level of, respectively, 18 dB and 13 dB for both  $0^\circ$  and  $180^\circ$  pulses. This reduction provides a driving pressure close to the transducer surface with a harmonic component almost 30 dB below the fundamental level which is convenient for traditional nonlinear imaging.

These results are confirmed by the spectral analysis of the resulting excitation signals after pulse inversion given in Fig. 4.7C. Firstly, the curves show a good cancellation of the fundamental component due to pulse inversion. Compared to the  $0^\circ$  pulse (Fig. 4.7A), the amplitude of the fundamental component is reduced by 25 dB due to pulse inversion processing. Furthermore, a strong unwanted 2H level is observed after pulse inversion when no compensation is applied (solid line in Fig. 4.7C). One can notice that the pulse inversion method increases this nonlinear level by 6 dB compared to the pulse  $0^\circ$  (Fig. 4.7A). However, the compensation method allows the reduction of this 2H level by 15 dB. For 10% and 30% bandwidth excitation signals, the reduction of 2H level obtained after compensation was close to 20 dB for both cases (not shown).

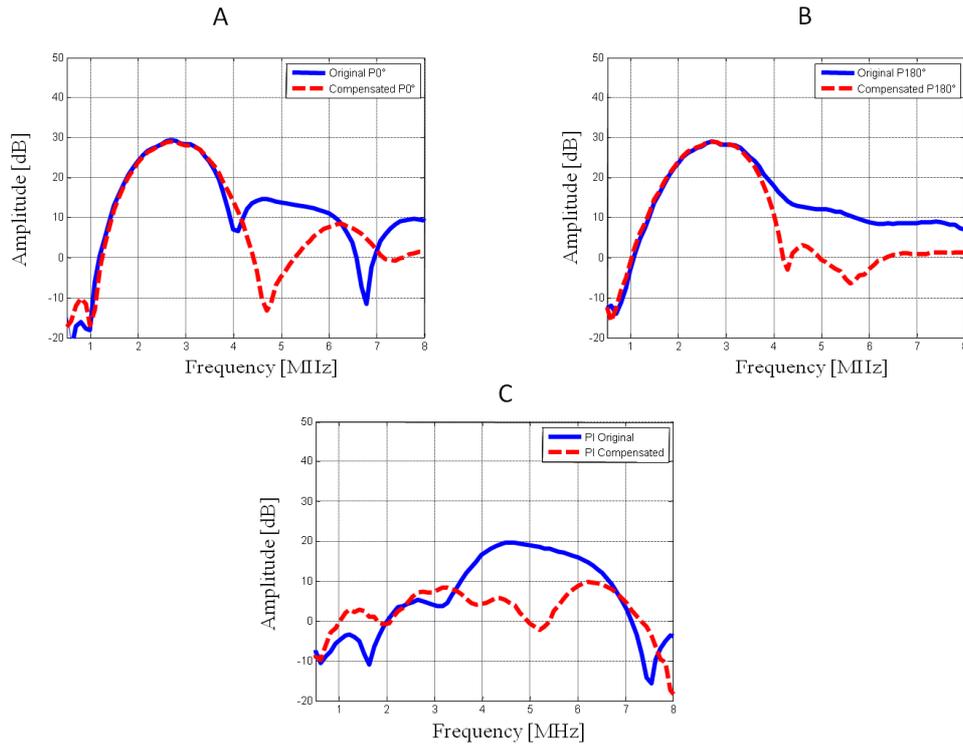


Figure 4.7 Power spectra of the acoustic pressures at the focus of the cMUT probe for the pulse  $0^\circ$  (A) and the pulse  $180^\circ$  (B). The spectra from original excitations are represented in solid line and the spectra from compensated excitation are in dotted line. Panel C displays the power spectra after the addition of the two pulses.

### C. Wideband contrast imaging measurements

The acquired RF lines were processed and B-mode images of the flow phantom were constructed. The images obtained at an acoustic pressure of 900 kPa and 60% bandwidth, are shown in Fig. 4.8 with a dynamic range of 40 dB. Wideband contrast imaging is given in Fig. 4.8A after pulse inversion without compensation. Figure 4.8B shows the reconstructed image at the 2H frequency alone after compensation, the SH being filtered out. Figure 4.8C shows the result after applying compensation. In this case, both SH and 2H component are preserved. In Fig. 4.8A, one can notice that the CTR is degraded by an undesirable nonlinear response due to the generated harmonic signals at the source (cMUT surface). The image obtained after optimal compensation (Fig. 4.8C) demonstrates that applying the compensation approach allows a cancellation of the nonlinearities of the cMUT probe. As a result, compared to Fig. 4.8A, the CTR is increased by 8.5 dB. The contribution of the SH component to the CTR was evaluated by comparing Fig. 4.8B and Fig. 4.8C. Figure 4.8B was obtained at the 2<sup>nd</sup> harmonic component alone (standard pulse inversion harmonic imaging). In this case, the SH component was filtered out by excluding frequencies below 1.8 MHz. Consequently, only the 2H

component as enhanced by pulse inversion appears in this image. The CTR is 2 dB higher in Fig. 4.8C than in Fig. 4.8B demonstrating that the SH component contribution can improve contrast agent detection.

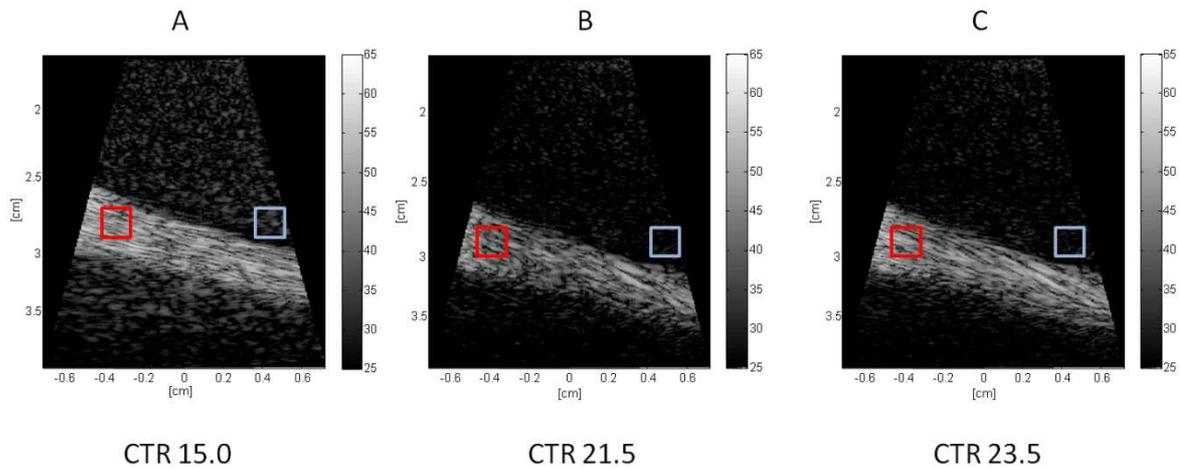


Figure 4.8 *In vitro* B-mode pulse inversion images of a flow phantom containing a diluted solution of SonoVue<sup>®</sup> using a cMUT probe without compensation (A) and after linear compensation (B and C). (B) displays a 1.8 MHz to 8 MHz filtered image excluding the subharmonic component (2H only). Wideband images (SH+2H) after pulse inversion are shown in (A and C). Each image is displayed with 40 dB dynamic range. The experiments were realized at 900 kPa and a frame rate of 8 Hz.

Figure 4.9A displays an example of RF spectra of scattered power from a region-of-interest (ROI) in the tissue (solid line) and from microbubbles (dotted line) before pulse inversion. The selected ROIs are the highlighted regions shown in Fig. 4.8. The results are shown for the pulse  $0^\circ$  with an optimal compensation at 60% bandwidth and 900 kPa. One can notice that the wide frequency band of the cMUT probe allows the recovery of both SH and 2H components concomitantly. The spectrum of the tissue response shows a strong peak close to the fundamental frequency at 2.5 MHz and a component at the 2<sup>nd</sup> harmonic frequency (5MHz) which is 22 dB lower. The response of the microbubbles exhibits additional nonlinear components at 1.1 MHz and 5 MHz, which correspond to the SH and the 2H components, respectively.

Resulting RF spectra from pulse inversion processing are given in Fig. 4.9B. Firstly, one can observe a 20 dB reduction in the level of the fundamental component from the tissue. At the same time, the 2H component is increased by 6 dB due to the summation of both components at  $0^\circ$  and  $180^\circ$ . The fundamental response from the microbubbles is decreased by 12 dB, whereas the SH and 2H components increase slightly.

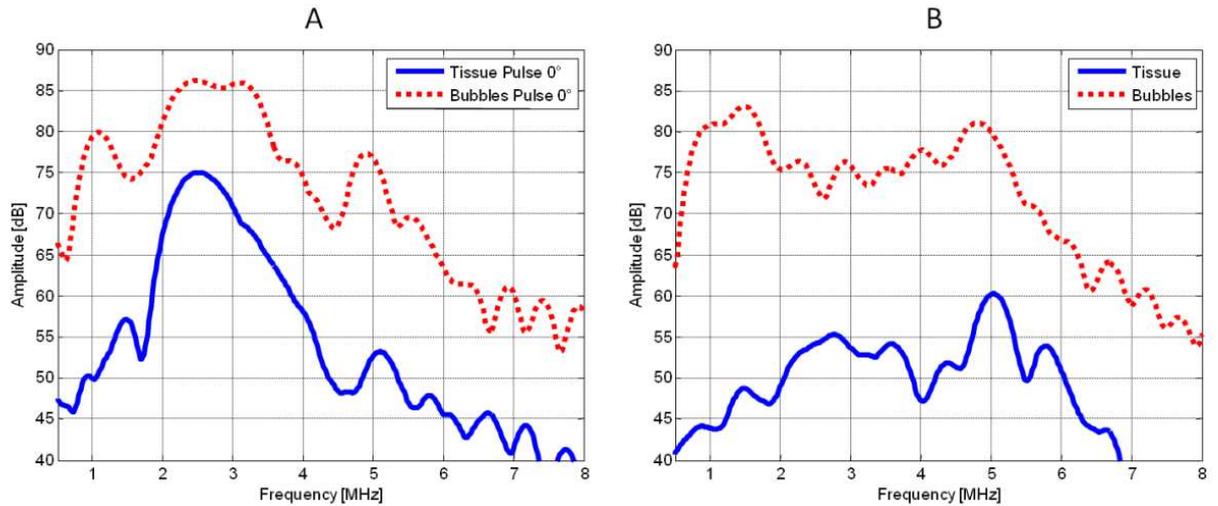


Figure 4.9 Panel A displays RF spectra of scattered power for the pulse  $0^\circ$  excitation from a region-of-interest in tissue (solid line) and from microbubbles (dotted line) with the cMUT probe when the optimal compensated signal is transmitted. Panel B shows the RF spectra after pulse inversion imaging.

The enhancements (in dB) in the SNR and CTR with wideband nonlinear imaging (SH + 2H) in comparison to the 2<sup>nd</sup> harmonic alone are given in Fig. 4.10 for different bandwidths and pressure amplitudes. The improvements are calculated after pulse inversion on the average of 5 different ROIs from both microbubbles and tissue. The gain in the SNR (in dB) is given by the subtraction of the SNR at the 2nd harmonic frequency from the SNR in wideband mode. The same applies to the CTR. The results show a better SNR improvement for higher incident pressure amplitudes (Fig. 4.10A) except for 60% bandwidth excitation where the improvement is constant. At 225 kPa, there is hardly any improvement in the SNR in using wideband imaging (2H + SH) for 10% bandwidth. One can see that the addition of the SH component brings an enhancement of 2 dB in SNR using standard contrast imaging conditions (60% bandwidth, acoustic pressure close to 225 kPa). A similar trend is observed at 450 kPa for which the improvement is maximal for the larger excitation pulse bandwidth. However, one can observe an important gain at the pressure 900 kPa and 10 % bandwidth.

A similar trend is observed for the CTR in Fig. 4.10B. However, no improvement is seen for the three excitations at 225 kPa. Nevertheless, imaging in wideband mode offers improvements of 2 dB or higher in the CTR when higher pressures are transmitted. At 900 kPa, the CTR enhancement is close to 2 dB using traditional imaging pulse of 60% bandwidth and can reach 4 dB with 10% bandwidth pulses.

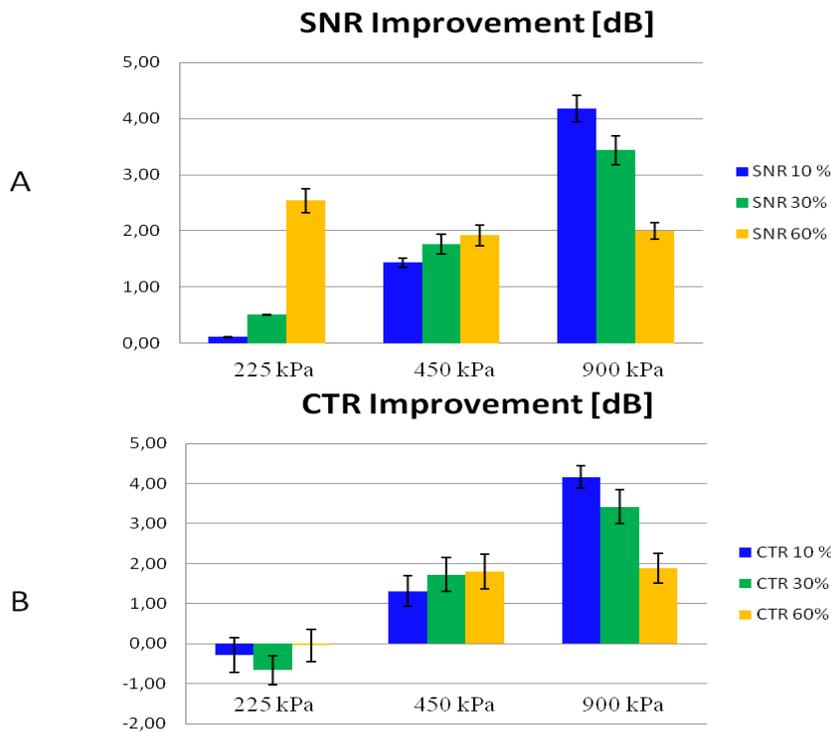


Figure 4.10 *Enhancement in Signal to Tissue Ratio (A) and Contrast to Tissue Ratio (B) obtained by the contribution of the subharmonic component in wideband pulse inversion imaging. The results are display for three excitation pulses of 10%, 30% and 60% bandwidth.*

## DISCUSSION

The first part of this study shows the importance of the pulse excitation bandwidth in SH generation. However, SH generation is probably influenced by the envelope of the excitation signal. Gaussian pulses have been chosen in our experiments to minimize the harmonics generated by the excitation pulse shape. In a previous study, Biagi *et al* have concluded that the transmitted pulse shape strongly affects the SH generation (Biagi, Breschi 2006). Generally, a Gaussian-shaped pulse reduces significantly the level of SH but this difference depends on the contrast agent concentration and the incident pressure amplitude. Biagi *et al.* found a minimal reduction of 3 dB in the subharmonic level for Gaussian pulses in comparison to square-shaped pulse excitation for a concentration of 0.6  $\mu\text{l}/\text{ml}$  at 100 kPa which is close to our experimental concentration of 0.5  $\mu\text{l}/\text{ml}$  of SonoVue<sup>®</sup>.

Acoustical measurements confirm the existence of a pressure threshold for the SH component generation when 10% bandwidth pulses are transmitted (Figs. 4.2 and 4.3). The results obtained for SonoVue<sup>®</sup> microbubbles using 10% excitation pulses show a trend similar to that described for a Levovist<sup>®</sup> suspension by Shi *et al* (Shi, Forsberg 1999). The

subharmonic generation shows three stages as a function of acoustic pressure: occurrence, growth and saturation. The behavior of both 30% and 60 % bandwidth curves exhibits a significant difference. For these excitations, a gradual increase of the SH can be observed as a function of incident pressure revealing no threshold effect.

Several studies have demonstrated that SH generation depends on the excitation frequency and is optimal when the bubbles are excited at twice their resonance frequency (Eller and Flynn 1969, Shankar, Krishna 1999, Shi, Forsberg 1999). In this case, the pressure threshold is minimal. The threshold behavior observed for narrow band transmitted signal (10% bandwidth) is attributed to the fact that this signal contains a limited frequency band and thus only a small number (or narrow population) of bubbles are activated at their subharmonic (bubbles of which the transmitted frequency is close to twice their resonance frequency). Therefore the applied acoustic pressure needs to be higher than the subharmonic pressure threshold. However for wider band signals, the population of bubbles that are excited is much larger. Using SonoVue<sup>®</sup> microbubbles, at 2.5 MHz and 10% bandwidth excitation signal, bubbles that resonate at 1.25 MHz will generate a SH component (at twice their resonance frequency) while other bubbles will require a much higher acoustic pressure. A wider bandwidth excitation engenders the transmission of more frequencies. Hence, bubbles with resonance frequencies from 0.75 MHz to 1.5 MHz can produce SH response. In addition, transmitting wider band signals means also that frequency components at half the excitation centre frequency ( $f_0/2$ ) might be transmitted and thus might play a role of a seeding signal (Bradley, Maslak 2000).

The mean resonance frequency of SonoVue<sup>®</sup> microbubbles is estimated to be around 1.5 MHz (Tang and Eckersley 2007) and hence the excitation frequency of 2.5 MHz is not exactly at the optimal SH generation frequency (two times the bubbles' resonance frequency). Consequently, the pressure threshold necessary to generate SH response at 2.5 MHz is higher than those at optimal frequency (Shankar, Krishna 1999). Thanks to wideband excitation signals (30% and 60%), it is possible to excite the bubbles at exactly twice their resonance frequencies. The pressure threshold is lower when the bubbles are excited at their optimal excitation frequency and can reach 30 kPa as reported in (Biagi, Breschi 2007). This might explain the absence of a threshold effect for wide band excitations for pressures varying from 50 kPa to 900 kPa. We can conclude that wider bandwidth induces a SH response from a larger population of microbubbles and enhance the level of SH.

At 600 kPa, results with 10 % bandwidth excitations demonstrate that the pressure threshold at 2.5 MHz is exceeded generating thus a SH component. Consequently, for pressures

higher than 600 kPa, the SH response at 1.25 MHz dominates whatever the bandwidth since more energy is transmitted at 2.5 MHz. Compared to others bandwidths, the SH response for 10% bandwidth signal is more important for high incident pressures.

For large bandwidth excitations, the results demonstrate that SH component can be generated even at 200 kPa (Figs. 4.2A, 4.3 and 4.4). These findings are in agreement with the results of Sijl *et al.* (Sijl, Rozendal 2008) and Frinking *et al.* (Frinking, Gaud 2009) in which the authors report about the generation of SH components at low acoustical pressures and indicate the involvement of compression-only behavior in the generation of SH from contrast microbubbles.

The results displayed in Fig. 4.4 reveal the importance of SH component for contrast agent detection. They show an increase of the CTR for the SH component as a function of incident pressure whereas the CTR decreases for the 2H component when the applied pressure increases. The CTR at the SH component shows an identical behavior as the SNR (Fig. 4.3). This confirms the absence of SH generation in the propagation medium. SH contribution seems to be particularly interesting for pressures higher than 450 kPa for which the CTR can increase by 30 dB. The decrease of the CTR at the 2H frequency can be explained by contamination due to nonlinear propagation in the media which generates a 2H component for higher acoustic pressures. Since the SH component is less sensitive to nonlinear propagation, the CTR depends only on the level of microbubbles' response which increases with the acoustic pressure.

In this study, we took advantage of the cMUT transducer to recover both SH and 2H responses concomitantly. The bandwidth of the cMUT probe is 39% wider than that of an equivalent traditional PZT probe. Furthermore, measurements of the cMUT bandwidth reveal the presence of two peaks at 3 MHz and 5.5 MHz (Fig. 4.5). These two peaks present advantages for nonlinear imaging since they can be used for transmit and receive with negligible loss of sensitivity. However, increasing the excitation voltage from 20 V<sub>pp</sub> to 40 V<sub>pp</sub> induces a gain of 1.7 dB at 5.5 MHz compared to the first peak at 3 MHz. This might be attributed to the cMUT intrinsic nonlinear behavior. The trough close to 4 MHz in cMUT bandwidth is likely due to the interactions between cMUT membranes' vibrations which can generate a cut-off frequency in the cMUT bandwidth (Caronti, Savoia 2005). A recent study demonstrated that this feature (termed baffle effect) can be solved by modifying cMUT's characteristics such as the membrane thickness or inter-column pitches (Boulmé, Certon 2010).

Pulse inversion method combined with the cMUT probe allows to preserve both SH and 2H components as shown in Fig. 4.9. Due to the wideband of the cMUT probe, it is possible to

receive a SH component from microbubbles with an amplitude close to that of the 2H component contrary to standard PZT probe for which SH component would be considerably reduced. Consequently, SH contribution can be used to increase the microbubbles' response. It is also important to notice that the CTR is higher for the SH component since this component is not generated in the tissue during propagation. In the example shown in Fig. 4.9B, the CTR is 12 dB higher at the SH frequency (1.25 MHz) than at the 2H frequency (5 MHz). However, at this excitation frequency, the addition of a compensating component to the excitation signal is necessary to recover the CTR (Fig. 4.8). After compensation, the 2H component contained in the tissue response is only attributed to the nonlinear propagation effect since the 2H component generated by the cMUT probe has been suppressed in transmit near the source (Fig. 4.7).

Improvements on pulse inversion imaging with SH contribution were investigated in this study. The results based on CTR measurements are in agreement with those obtained with acoustical data. The results indicate that improvements in terms of SNR and CTR depend on acoustic pressure and excitation bandwidth (Fig. 4.10). At a low acoustic pressure (225 kPa), no enhancement is found for 10% bandwidth pulses because the SH response is very low compared to the 2H as shown in Fig. 4.3. At this acoustic pressure, wideband imaging offers SNR enhancements for wider bandwidths since wideband transmitted signals generate a stronger SH component from microbubbles while the 2H level is reduced (Fig. 4.3). A gain of approximately 2 dB is measured for 60% bandwidth pulses independently from the incident pressure amplitude. In fact, the results displayed in Fig. 4.3 show a similar increase of 15 dB for both SH and 2H components between 225 kPa and 900 kPa when 60% bandwidth pulses are transmitted. As both SH and 2H increase in this range of pressure, the gain provided by SH contribution is constant (2 dB) for imaging pulses of 60 % bandwidth. A maximal gain of 4 dB is obtained at the pressure 900 kPa and 10% bandwidth. This is in agreement with the results given in Fig. 4.3, where the level of the generated SH rises strongly. At this pressure, the improvement is less important for wider bandwidth excitations.

At low acoustic pressure, no improvements are observed for the CTR revealing that wideband imaging seems to be less efficient. In fact, nonlinear propagation is very weak at this pressure and there is no 2H generated in the tissue. Consequently, at this pressure amplitude, CTR from the 2H component is similar to that obtained at the SH. The addition of two frequency components with the same CTR does not coherently change the resulting CTR. For 10% and 30% bandwidth pulses, the CTR at the 2H component is higher than that achieved at

the SH frequency. As a consequence, imaging in wideband mode (SH + 2H) does not bring further improvement in the CTR.

Nevertheless, when higher pressures are transmitted, the SH contribution provides up to 4 dB increase in the CTR. In fact, the CTR at the 2H component is strongly reduced by nonlinear propagation effects in tissue and can be up to 12 dB lower than the CTR at the SH frequency (Fig. 4.9B). In this case, the addition of the SH component (wideband imaging mode) is useful since it further increases the CTR.

For pulse inversion imaging, the MI traditionally chosen is between 0.05 and 0.2 to avoid nonlinear propagation. Our results demonstrate that the contribution of SH component improves the CTR especially at high acoustic pressures. Consequently, wideband pulse inversion imaging can be used with high MI to enhance contrast agent detection without CTR degradation.

At 900 kPa, the best improvement is obtained for 10 % bandwidth pulses because the generated SH component is higher (Fig. 4.3). However such long signals are not suited for medical imaging due to the degradation of the axial resolution. One solution consists in the use of chirps for which the axial resolution might be recovered using appropriate compression filters.

## CONCLUSIONS

The results of this study demonstrate that a selective imaging of both the subharmonic component and the second harmonic component improves the contrast detection and the signal to noise ratio. However, in order to be able to image both nonlinear components concomitantly, a wide frequency band transducer is needed. The cMUT seems to be appropriate for wideband nonlinear imaging since it provides a larger frequency bandwidth. The SH generation has been first discussed as a function of pulse bandwidth and amplitude. We have shown that microbubbles can generate a SH component even with wider excitation pulse bandwidth, similar to those used in conventional ultrasound imaging modes. However, due to the nonlinear behavior of the cMUT, the excitation waveform must be modified to suppress the unwanted nonlinearity at the source. The results from this study show that a compensated signal can improve the CTR by 8.5 dB. Depending on the length and the amplitude of the transmitted signal, wideband imaging enhances both the SNR and the CTR from 2 to 4 dB in comparison to the standard 2<sup>nd</sup> harmonic pulse inversion imaging.

Further investigations could include the development of specific contrast imaging methods taking advantage of the cMUT wide bandwidth for contrast agent detection. This study was only focused on SH and 2H component imaging but it is also possible to recover 2H and superharmonics. Moreover, the efficiency of chirps or multi-frequency excitation schemes based on the difference of frequency responses between microbubbles and tissue can be fully exploited with the cMUT probe.

#### **ACKNOWLEDGMENT**

We would like to acknowledge Bracco Research, Geneva for supplying contrast agent and Agence Nationale pour la Recherche (ANR-07- TecSan-015-01) for financial support

## 4.4 Conclusions et perspectives

Cette étude met en évidence l'intérêt des cMUTs pour l'imagerie harmonique de contraste ultrasonore. Contrairement aux sondes PZT, la large bande passante des cMUTs peut être exploitée afin de récupérer et visualiser différentes composantes non linéaires (2H et SH) permettant ainsi la détection d'une plus grande quantité d'agents de contraste. La contribution d'une nouvelle composante harmonique induit une augmentation de quelques dB de la réponse des bulles qui peut s'avérer précieuse pour le praticien dans la détection de petites lésions difficilement observables.

Notre investigation s'est uniquement orientée vers la combinaison des composantes 2H et SH. Nous avons fait ce choix pour des raisons pratiques car la méthode d'inversion de phases permet d'extraire simultanément ces deux composantes. Toutefois, il serait intéressant de combiner la réponse 2H avec les superharmoniques qui offrent un gain très important en CTR. La visualisation de réponses superharmoniques implique néanmoins de réduire la fréquence d'excitation (3 fois en dessous de la fréquence de résonance des bulles) pour une meilleure efficacité (Bouakaz, Krenning 2003) et n'est pas compatible avec les méthodes d'imagerie de contraste standard (suppression de l'harmonique 3).

Pour plus de pertinence, les expériences peuvent être reproduites en comparant directement les résultats obtenus avec la sonde cMUT avec ceux acquis par une sonde standard PZT équivalente (mêmes fréquence centrale, pitch et élévation). De plus, une étude similaire incluant des séquences PM et PIPM affirmerait le potentiel des cMUTs en imagerie de contraste.

Le prochain chapitre est dédié à l'implémentation d'une nouvelle méthode de détection d'agents de contraste basée sur l'émission de plusieurs fréquences. Cette méthode, tirant avantage de la forte dépendance fréquentielle de la réponse des bulles, est optimisée par l'utilisation de sonde cMUTs.

## Chapitre 5

# Imagerie par excitation multi-fréquentielles

### 5.1 Introduction

L'amélioration du rapport contraste à tissus (CTR) constitue un défi permanent de l'échographie de contraste. Récemment, de nombreuses méthodes de détection des agents de contraste ont été développées autour des propriétés non linéaires des microbulles. Les séquences d'imagerie multi-impulsionnelles telles que l'imagerie par inversion de phases (Simpson, Chin 1999) ou encore la modulation d'amplitude (Brock-Fisher, Poland 1996) sont principalement utilisées aujourd'hui pour améliorer les diagnostics cliniques. Toutefois, l'emploi de ces séquences se fait généralement au détriment de la cadence d'images ou de la résolution latérale.

Dans une précédente étude, Arditi *et al.* ont proposé une méthode de détection de contraste basée sur les différentes propriétés de rétrodiffusion entre les microbulles et les tissus (Arditi, Brenier 1997). En fonction de la fréquence d'excitation, la diffusion linéaire des microbulles est connue pour différer sensiblement de celle du tissu (Fig. 5.1). Dans le cas des tissus, l'énergie rétrodiffusée augmente en fonction de la fréquence émise. Par exemple, Shung *et al.* ont mesuré une diffusion proportionnelle à  $f^4$  dans le sang (Shung, Sigelmann 1976). Les microbulles présentent un comportement différent avec un maximum de diffusion autour de leur fréquence de résonance (Tang and Eckersley 2007). Au dessus de la résonance, l'énergie rétrodiffusée décroît en fonction de la fréquence (Fig. 5.1). Dans leur étude, Arditi *et al.* ont exploité cette différence pour la détection d'agents de contraste en proposant une approche basée sur la soustraction des composantes fréquentielles fondamentale et harmonique diffusées par le milieu (Arditi, Brenier 1997). Dans ce cas, un signal d'excitation est transmis à la fréquence  $f_0$ . L'écho récupéré est ensuite filtré autour des fréquences fondamentale ( $f_0$ ) et harmonique ( $2f_0$ ). Ces deux composantes sont finalement démodulées puis soustraites dans le but de supprimer la réponse des tissus. Les résultats obtenus ont montré un gain d'un facteur 2 en sensibilité.

Dans ce chapitre, nous proposons une approche reposant sur l'émission d'une excitation multi-fréquentielles. Deux signaux de fréquences distinctes sont additionnés puis transmis dans

une seule excitation. Comparée aux séquences multi-impulsionnelles, cette méthode présente l'avantage de nécessiter qu'une seule émission. En réception, les échos provenant de chaque composante sont alors filtrés puis soustraits. Le choix optimal des fréquences d'excitation offre la possibilité d'éliminer plus efficacement les échos des tissus tout en conservant une forte réponse des microbulles. Cette méthode se présente donc comme une optimisation de la méthode d'Arditi *et al.*.

Dans un premier temps, la faisabilité de la méthode est évaluée en comparant les réponses acoustiques d'un fil (réflecteur linéaire) et des microbulles aux différents signaux d'excitation. Des images d'un flux de SonoVue<sup>®</sup> dans un fantôme simulant la forme et la composition d'un tissu sont réalisées afin d'estimer l'efficacité de la méthode pour la détection de contraste. Finalement, nous proposons une évaluation et une optimisation de l'approche avec une sonde cMUT.

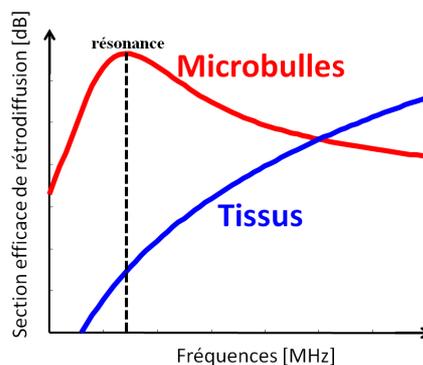


Figure 5.1 *Illustration théorique de la section efficace de rétrodiffusion du tissu et des microbulles en fonction de la fréquence d'excitation.*

Ces travaux ont été présentés lors du congrès *IEEE Ultrasonic* en septembre 2009 (Novell and Bouakaz 2009)

## 5.2 Matériel et Méthodes

### 5.2.1 Description de la méthode par excitation multi-fréquentielles

L'approche, décrite dans Fig. 5.2, est scindée en 4 étapes. Tout d'abord, deux signaux ( $x_1$  et  $x_2$ ) de fréquences différentes (respectivement  $f_1$  et  $f_2$ ) sont transmis simultanément. La fréquence  $f_1$  est choisie proche de la résonance des bulles alors que  $f_2$  correspond à la fréquence maximale émise par le transducteur. La fréquence  $f_2$  doit être la plus haute possible afin de maximiser la réponse des tissus tout en minimisant celle des microbulles (Fig. 5.1). L'amplitude et la bande passante de chaque composante fréquentielle sont adaptées de sorte que leurs

réponses soient identiques en amplitude pour un réflecteur linéaire (tissu). Les échos provenant du milieu (tissus et contraste) sont ensuite récupérés. Ces signaux RF sont composés de deux composantes fréquentielles  $p_1$  et  $p_2$  correspondant aux réponses linéaires issues des deux fréquences d'excitation. Une troisième étape est dédiée à la séparation de ces composantes par filtrage puis au calcul de leurs enveloppes respectives. Cette étape est nécessaire pour, finalement, soustraire les deux réponses fréquentielles et supprimer ainsi la réponse des tissus. Dans le cas des microbulles, la fréquence  $f_1$  étant choisie proche de la résonance, l'amplitude de la réponse  $p_1$  est alors bien supérieure à  $p_2$ . La soustraction des deux réponses résulte donc en un signal non nul.

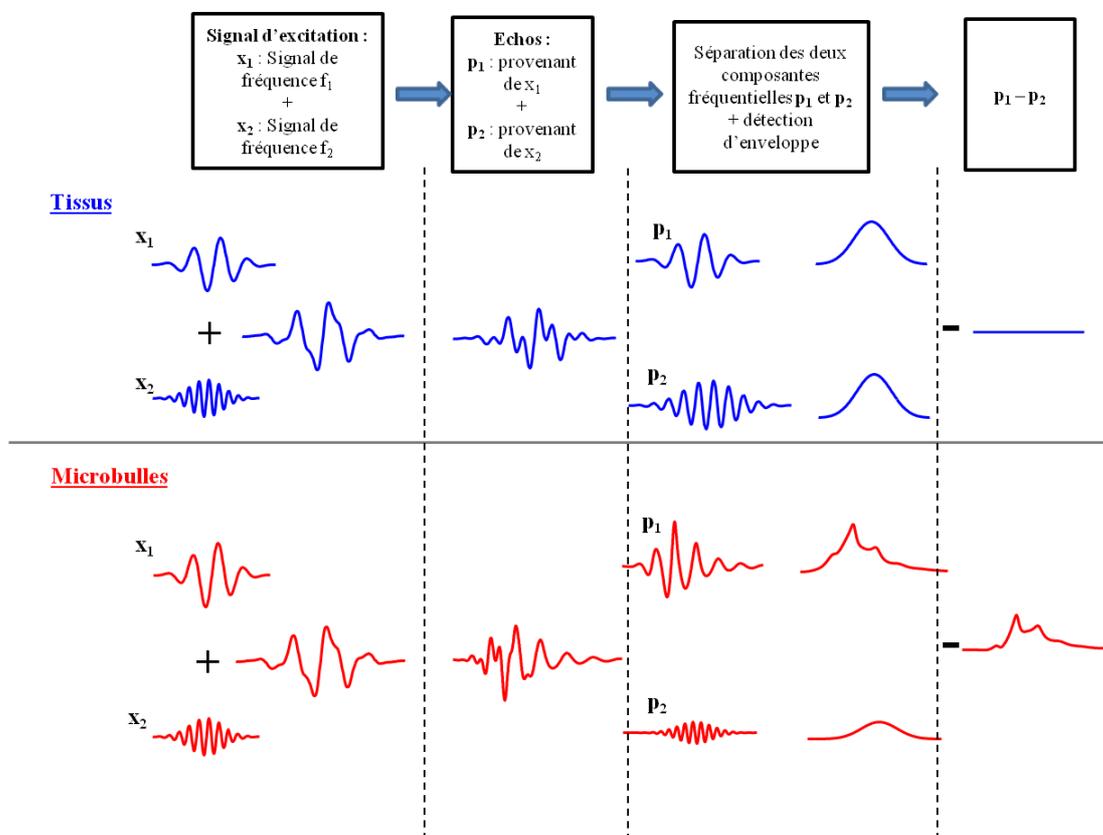


Figure 5.2 Principe de l'approche par excitation multi-fréquentielles

## 5.2.2 Dispositifs expérimentaux

### Mesures acoustiques :

Dans un premier temps, des impulsions Gaussiennes centrées à 2,5 MHz, 4 MHz et 6 MHz sont transmises simultanément via un transducteur mono-élément PZT centré à 3,5 MHz (Sofranel, Sartrouville, France) focalisé à 55 mm. L'amplitude totale du signal d'excitation

composé des trois fréquences est de 200 kPa. Le nombre de cycles de chaque composante, adapté afin d'éviter le recouvrement fréquentiel, est respectivement de 3, 4,8 et 7,2 cycles. Ainsi, chaque signal est de même longueur afin de permettre la soustraction fréquentielle. Un second transducteur mono-élément PZT centré à 5 MHz (Sofranel, Sartrouville, France) de focal 30 mm est utilisé en mode réception et placé perpendiculairement au transducteur d'émission. Les deux transducteurs sont montés dans un bain d'eau comme illustré dans le chapitre précédent dans la Fig. 4.1A. Tout d'abord, un fil de cuivre de 50  $\mu\text{m}$  de diamètre, utilisé comme réflecteur linéaire, est positionné à la focale des deux transducteurs. L'amplitude et la bande passante de chaque composante fréquentielle sont choisies telles que la puissance diffusée par le réflecteur linéaire soit identique pour chaque fréquence transmise. Dans ce but, les bandes passantes des deux transducteurs sont également prises en considération. Ensuite, des solutions de BR-14<sup>®</sup> puis de SonoVue<sup>®</sup> sont injectées et diluées dans l'eau au 1/2000. L'intensité des échos diffusés par les microbulles est comparée à celle renvoyée par le fil. Le milieu est agité à l'aide d'un agitateur magnétique.

### Images et mesures sur le fantôme de flux :

La méthode est évaluée pour l'imagerie de contraste à l'aide d'une sonde linéaire PZT, centrée à 4,5 MHz, connectée sur la plateforme ouverte Multi X. Les mesures sont effectuées sur un fantôme simulant la réponse tissulaire et contenant un tube de 4 mm de diamètre dans lequel circule une solution d'agent de contraste. Le dispositif expérimental est similaire à celui présenté dans la Fig. 4.1B. Dans une première étude, les conditions expérimentales (signaux d'excitation, concentration des bulles, pression acoustique) sont identiques à l'expérience de mesures acoustiques décrite précédemment. Les lignes RF sont acquises et traitées de manière à comparer la réponse des tissus à celle des bulles pour les trois fréquences. Ensuite, des images sont réalisées à partir des deux fréquences optimisant la différence entre la réponse des bulles et celle du tissu. L'excitation est composée des deux signaux :  $x_1$  (2 cycles à 2,5 MHz) et  $x_2$  (4,8 cycles à 6 MHz). L'amplitude totale du signal d'excitation reste limitée par la tension maximale de l'échographe qui ne peut excéder 80  $V_{pp}$ . Par conséquent, l'amplitude de chaque composante fréquentielle est restreinte pour que leur somme ne dépasse pas cette tension limite. L'amplitude de chaque fréquence est ajustée pour obtenir la même réponse linéaire dans les tissus. A 2,5 MHz, l'index mécanique est de 0,13. Une image reconstruite après application de la méthode est présentée et comparée avec une image harmonique classique.

### Evaluation avec une sonde cMUT :

Une tension de polarisation de 80V est appliquée sur une sonde cMUT centrée à 4,5 MHz. Des signaux d'excitation de fréquences 2,5 MHz et 6 MHz puis 2,5 MHz et 7 MHz sont transmis. A 2,5 MHz, la tension d'excitation est de 24 V<sub>pp</sub> correspondant à une pression acoustique de 240 kPa (MI = 0,15). Cette tension étant relativement faible par rapport à la tension de polarisation ( $v_{ac}/V_{dc} = 0,3$ ), l'harmonique généré par le cMUT est faible et ne nécessite pas d'être compensé (cf. chapitre 4). Pour les fréquences de 6 MHz et 7 MHz, le cMUT est excité en dessus de sa fréquence centrale et présente un comportement quasi-linéaire (Fig. 2.3). L'efficacité de la méthode d'excitation multi-fréquentielles est comparée en termes de SNR et CTR à une séquence d'inversion de phases (PI) à 2,5 MHz.

## 5.3 Résultats et discussion

### 5.3.1 Mesures acoustiques

Les spectres des échos réfléchis par le fil et par les microbulles BR-14<sup>®</sup> et SonoVue<sup>®</sup> sont illustrés Fig. 5.3 pour les trois fréquences d'excitation. L'amplitude et la bande passante de chaque signal a été préalablement choisie de sorte que l'énergie diffusée par le fil soit égale pour les trois fréquences (Fig. 5.3A). Ainsi, les variations de la bande passante des transducteurs et la dépendance fréquentielle de la réponse du réflecteur linéaire sont compensées. Par conséquent, la soustraction des enveloppes des différentes composantes (e.g. 2,5 MHz et 4 MHz ou 2,5 MHz et 6 MHz) est quasi-nulle pour le fil. Pour ces mêmes excitations, les résultats pour les solutions BR-14<sup>®</sup> et SonoVue<sup>®</sup> sont indiqués respectivement dans les Figs. 5.3B et 5.3C. Ces spectres montrent que la diffusion linéaire des microbulles présente un comportement différent de celle du réflecteur parfait. Pour les deux solutions, la réponse la plus intense est obtenue pour la fréquence la plus proche de leur résonance (2,5 MHz). Au contraire, la réponse la plus faible des bulles est mesurée pour la fréquence d'excitation la plus élevée (6 MHz). Comparé à 2,5 MHz, l'écho résultant des bulles BR-14<sup>®</sup> est 9 dB et 11 dB plus faible à 4 MHz et 6 MHz respectivement (Fig. 5.3B). Pour ces mêmes fréquences, les bulles SonoVue<sup>®</sup> induisent un écho inférieur de 8 dB et 14 dB (Fig. 5.3C). La différence de réponse est donc optimale pour les deux fréquences les plus éloignées (2,5 MHz et 6 MHz). Ainsi, pour les microbulles et en raison de cette différenciation, la soustraction des enveloppes des deux composantes produit un signal résultant significatif dans lequel une grande partie de l'intensité de l'écho à 2,5 MHz est conservée. Nous pouvons également noter

que la solution de SonoVue<sup>®</sup> est moins sensible aux excitations hautes fréquences et, par conséquent, semble mieux adaptée pour cette méthode.

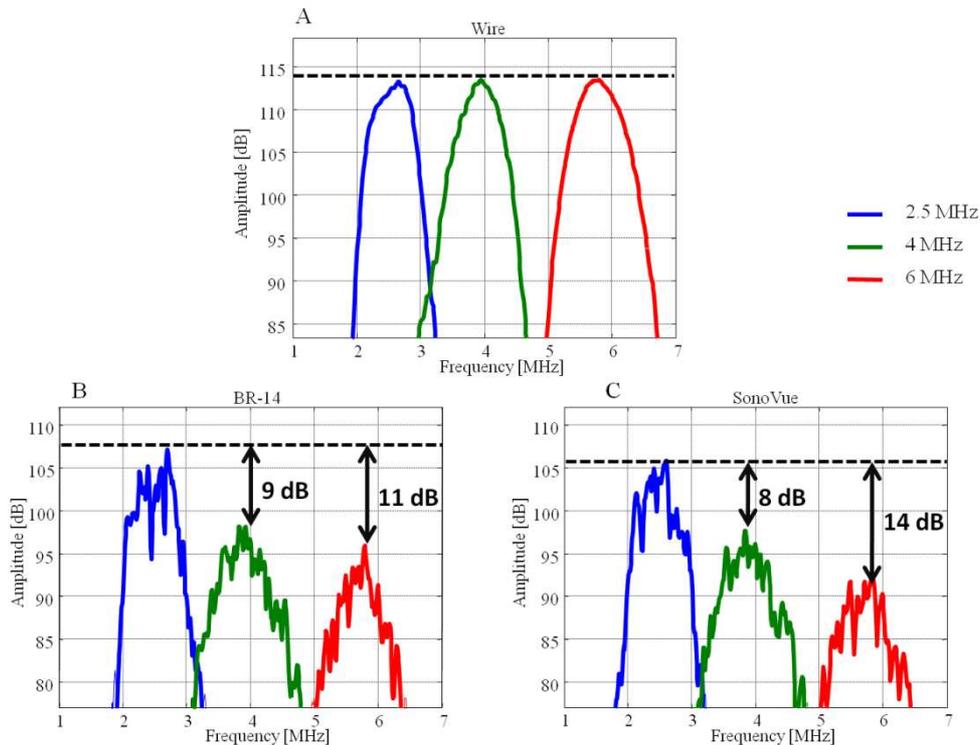


Figure 5.3 Spectres des échos diffusés par le fil (A), le BR-14<sup>®</sup> (B) et le SonoVue<sup>®</sup> (C) pour les 3 fréquences d'excitation (2,5 MHz, 4 MHz et 6 MHz). L'amplitude et la bande passante de chaque signal a été préalablement choisie de sorte que l'énergie diffusée par le fil soit égale pour les 3 fréquences.

### 5.3.2 Images et mesures sur le fantôme de flux

Lors de cette expérience, les amplitudes respectives des trois composantes fréquentielles sont adaptées pour fournir la même intensité de réponse tissulaire dans une région d'intérêt. Les spectres des échos mesurés pour les tissus et sur une région perfusée sont illustrés Fig. 5.4. Nous observons un comportement similaire à celui obtenu avec les mesures acoustiques précédentes. Un maximum d'énergie est diffusé par les bulles à 2,5 MHz. L'intensité de la réponse décroît en fonction de la fréquence. Par exemple, pour le BR-14<sup>®</sup>, la réponse diffusée diminue de 6 dB à 4 MHz et de 13 dB à 6 MHz (Fig. 5.4B). Dans le cas du SonoVue<sup>®</sup>, elle est réduite de 8 dB et 15 dB à 4 MHz et 6 MHz respectivement (Fig. 5.4C). La méthode proposée dans ce chapitre est optimisée pour les deux fréquences induisant une grande différence d'intensité dans la réponse des bulles. Ceci permet de conserver une forte réponse des agents de

contraste après soustraction des composantes. Par la suite, seules les deux fréquences les plus éloignées sont transmises (2,5 MHz et 6 MHz). Le signal d'excitation est alors composé de l'addition d'une impulsion de 2 cycles à 2,5 MHz et d'une impulsion de 4,8 cycles et à 6 MHz.

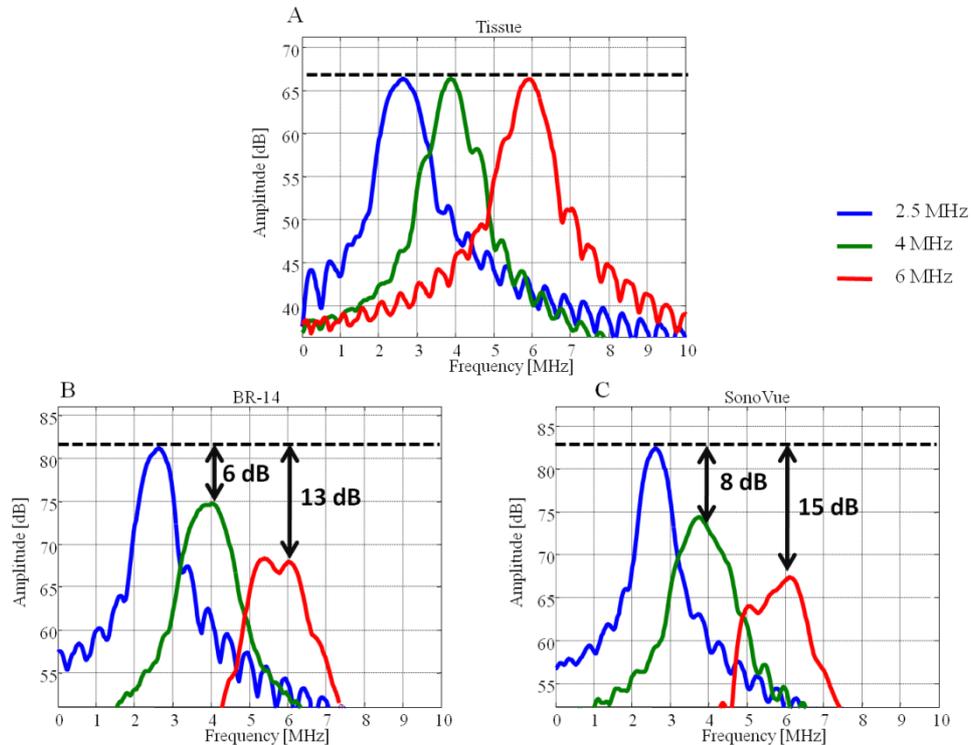


Figure 5.4 Spectres des échos diffusés par le tissu (A), le BR-14<sup>®</sup> (B) et le SonoVue<sup>®</sup> (C) pour les 3 fréquences d'excitation (2,5 MHz, 4 MHz et 6 MHz). L'amplitude et la bande passante de chaque signal a été préalablement choisie de sorte que l'énergie diffusée par le tissu soit égale pour les 3 fréquences.

La Figure 5.5.A présente l'image fondamentale obtenue après filtrage autour de la composante à 2,5 MHz. A cette fréquence, la réponse des microbulles est plus intense que celle des tissus. Néanmoins, un écho non désiré issu des tissus est observable et limite le CTR à 11,5 dB (tableau 5.I). La réponse fondamentale filtrée à 6 MHz est représentée sur la figure 5.5.B. A cette fréquence, la réponse des microbulles diminue considérablement rendant la distinction entre les tissus et les agents de contraste plus délicate. Pour cette image, le CTR mesuré est seulement de 5,5 dB (tableau 5.I). Ceci s'explique principalement par la rétrodiffusion des microbulles qui diminue brusquement lorsque la fréquence d'excitation augmente au-delà de leur résonance alors que la diffusion des ultrasons par les tissus devient plus importante. La Fig. 5.5C montre l'image du 2<sup>nd</sup> harmonique (2H) obtenue après filtrage autour de 5 MHz pour une excitation à 2,5 MHz. Bien que l'observation de la réponse non linéaire offre une

amélioration du CTR (16,9 dB), celle-ci est associée à une faible sensibilité rendant la visualisation du flux de microbulles délicate. La Figure 5.5.D présente l'image obtenue après application de la méthode multi-fréquentielles. Dans ce cas, les deux composantes fréquentielles sont séparées et leurs enveloppes sont soustraites afin d'éliminer au mieux les échos provenant des tissus. Comparée à la Fig. 5.5A, l'image démontre une forte réduction de la réponse tissulaire. D'autre part, les échos provenant des microbulles étant bien plus importants à 2,5 MHz qu'à 6 MHz, leur soustraction est non nulle et produit un signal aisément observable. Par conséquent, la méthode induit une amélioration du CTR qui atteint dans ce cas 18,2 dB (tableau 5.I). Ces résultats démontrent le potentiel de cette nouvelle méthode pour l'imagerie de contraste qui se caractérise par une amélioration du CTR et de la sensibilité comparé à une image harmonique classique.

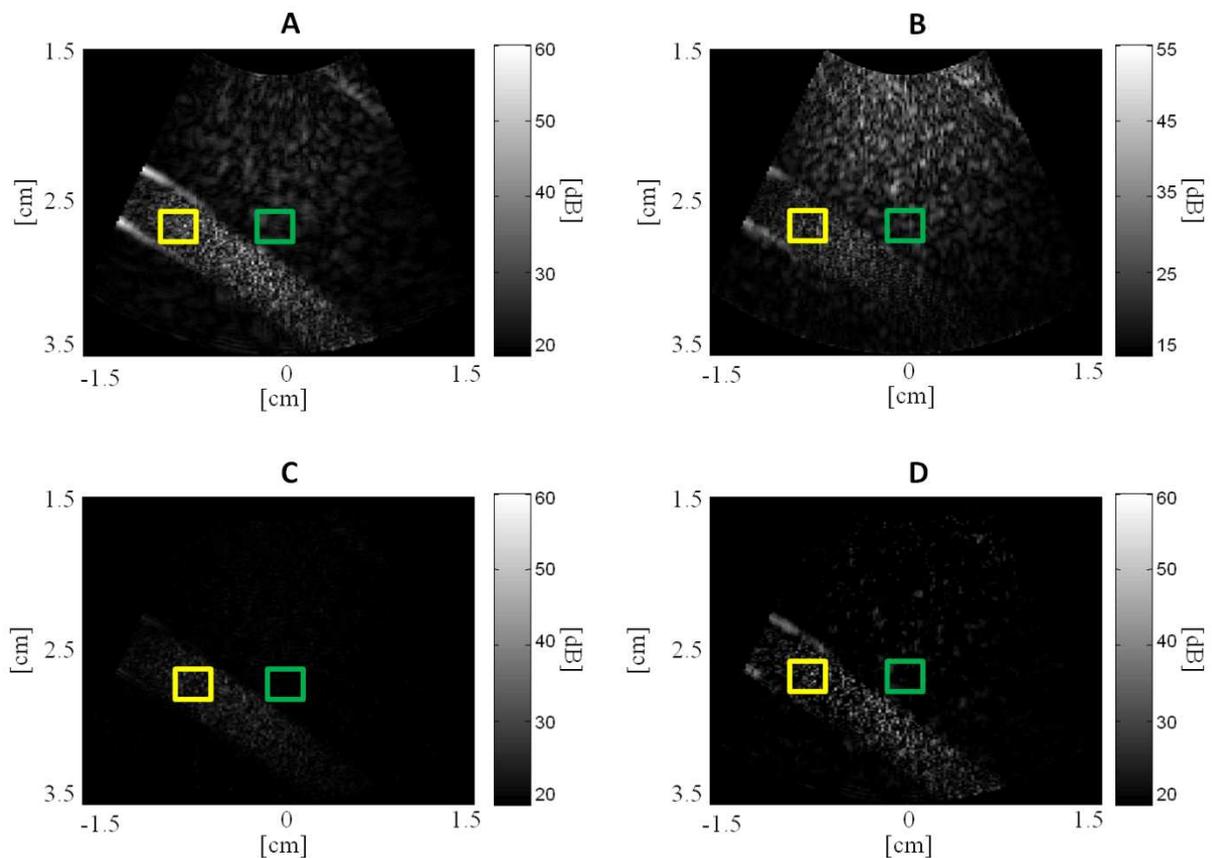


Figure 5.5 Images d'un flux de SonoVue<sup>®</sup> dans un fantôme Doppler. A : fondamentale 2,5 MHz, B : fondamentale 6 MHz, C : harmonique 2,5 MHz/ 5 MHz et D : après application de la méthode (soustraction des deux composantes 2,5 MHz et 6 MHz)

Méthodes	Fondamentale: 2,5 MHz	Fondamentale: 6 MHz	2 <sup>nd</sup> harmonique: 2,5 MHz / 5 MHz	Multi-fréquences: 2,5 MHz - 6 MHz
CTR [dB]	11,5	5,5	16,9	18,2

Tableau 5.1 Mesures du CTR à partir des régions d'intérêt surlignées sur la Fig. 5.5 pour les 4 conditions.

### 5.3.3 Evaluation avec une sonde cMUT

La Figure 5.6 présente des images obtenues avec une sonde cMUT pour deux excitations multi-fréquentielles différentes. En effet, la large bande passante des cMUTs permet d'accroître la dynamique des fréquences utilisées. Afin de garder une fréquence d'excitation proche de la résonance des bulles, nous avons choisi d'accentuer uniquement la fréquence supérieure. La sonde cMUT combinée au système échographique offre une sensibilité satisfaisante jusqu'à 7 MHz. Ainsi, l'efficacité de la méthode par excitation multi-fréquentielles est comparée pour les combinaisons de fréquences : 2,5 MHz – 6 MHz (Fig. 5.6A) et 2,5 MHz – 7 MHz (Fig. 5.6B). Dans cette dernière configuration, 2 cycles à 2,5 MHz et 5,6 cycles à 7 MHz sont transmis dans le signal d'excitation. A titre comparatif, une image large bande, obtenue par inversion de phases dans les mêmes conditions expérimentales (e.g. concentration en agents de contraste, MI, vitesse de flux, ...), est illustrée sur la Fig. 5.6C pour une excitation de 2 cycles à 2,5 MHz. Qualitativement, les deux méthodes par excitation multi-fréquentielles démontrent une meilleure sensibilité que la méthode par inversion de phases PI. Ce résultat s'accompagne également d'une bonne spécificité car la réponse résultante des microbulles est bien supérieure à celle du tissu environnant.

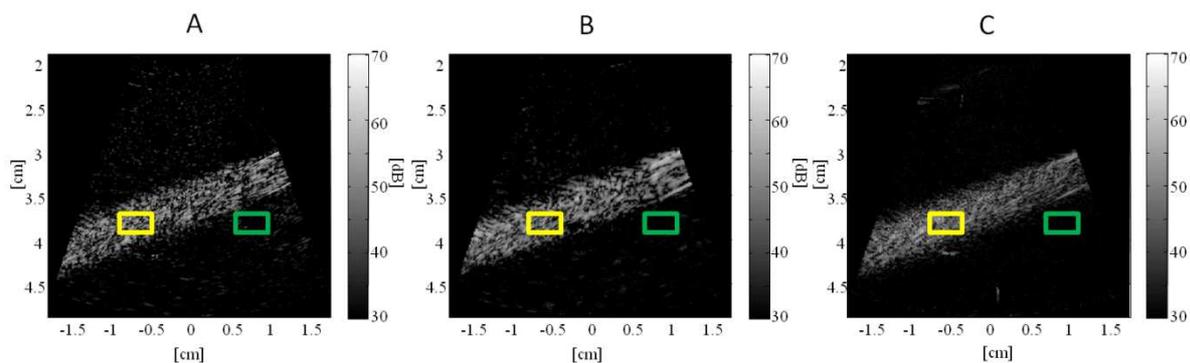


Figure 5.6 Images d'un flux de SonoVue<sup>®</sup> dans un fantôme Doppler avec une sonde cMUT. Les images sont présentées après application de différentes méthodes. A : Multi-fréquences 2,5 MHz – 6 MHz, B : Multi-fréquences 2,5 MHz – 7 MHz, C : PI 2,5 MHz/5 MHz

Les SNR et CTR ont été calculés pour chaque méthode à partir des régions d'intérêt surlignées dans les images présentées Fig. 5.6. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 5.II. La combinaison 2,5 MHz - 7 MHz, rendue possible par l'utilisation d'une sonde cMUT, s'avère plus efficace que le choix de fréquences 2,5 MHz - 6 MHz. Il en résulte une augmentation du SNR et du CTR de 1 dB et 1,5 dB respectivement laissant supposer que l'efficacité de la méthode pourrait être améliorée par l'utilisation de fréquences supérieures. Toutefois, des essais à 8 MHz ont révélé un manque de sensibilité ne permettant pas une application satisfaisante de la méthode. A cette fréquence, la bande passante de la sonde cMUT diminue l'intensité du signal transmis. De plus, la tension d'entrée limitée de la plateforme échographique ne permet pas de compenser cette réduction d'énergie. D'autre part, pour de hautes fréquences, l'atténuation devient importante et la réponse tissulaire diminue sensiblement en fonction de la profondeur d'exploration. L'application optimale de la méthode sur l'ensemble de la fenêtre d'exploration nécessite alors d'ajouter un gain en profondeur (TGC) pour compenser de manière homogène la perte de signal.

Par ailleurs, les mesures obtenues pour la combinaison 2,5 MHz - 7 MHz montrent une augmentation du SNR et du CTR de respectivement 2,2 dB et 3 dB par rapport à une séquence PI large bande (chapitre 4). L'approche proposée se révèle donc plus sensible et sélective que la méthode d'imagerie large bande ce qui démontre son potentiel pour l'imagerie de contraste.

<b>Méthodes</b>	<b>Multi-fréquences: 2,5 MHz - 6 MHz</b>	<b>Multi-fréquences: 2,5 MHz - 7 MHz</b>	<b>PI: 2,5 MHz</b>
<b>SNR [dB]</b>	30,4	31,4	29,2
<b>CTR [dB]</b>	22,5	24,0	21,0

Tableau 5.II Mesures du SNR et du CTR pour les images présentées Fig. 5.6

## 5.4 Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons démontré que l'approche par excitation multi-fréquentielles peut être exploitée pour discriminer la réponse des agents de contraste de celle des tissus. Dans cette méthode, la soustraction de deux composantes fréquentielles est utilisée pour éliminer les échos issus des tissus tout en conservant la réponse des microbulles. Comparés à des méthodes standards d'imagerie de contraste, les résultats ont mis en évidence une augmentation du SNR et du CTR. Par ailleurs, l'approche proposée nécessite l'émission d'une seule impulsion. Par conséquent, contrairement aux séquences multi-impulsionnelles, la méthode ne souffre pas du

compromis entre la sensibilité ou la cadence d'images résultant de l'émission de plusieurs tirs consécutifs.

D'autre part, l'utilisation de sondes cMUTs offre la possibilité d'optimiser le choix des fréquences d'émission. Un gain supplémentaire de plus de 1 dB en termes de SNR et CTR est aisément obtenu en exploitant la large bande fréquentielle de ces transducteurs. Dans cette étude, par soucis de comparaison et de résolution, seule la fréquence supérieure ( $f_2$ ) a été modifiée. Néanmoins, il est possible d'exploiter la forte sensibilité de la sonde cMUT à basses fréquences pour imager des agents de contraste dont la fréquence de résonance est inférieure à 2,5 MHz.

Des optimisations additionnelles peuvent être apportées sur la forme du faisceau ultrasonore. En effet, la résolution latérale de l'image dépend principalement de la fréquence d'excitation et de la distance focale. Dans cette étude, notre choix s'est orienté vers la transmission de signaux de même longueur dans le but d'obtenir, à partir de l'enveloppe du signal RF, la même résolution axiale pour les deux fréquences. Néanmoins, la dépendance fréquentielle de la résolution latérale induit une réponse du milieu légèrement différente pour chaque fréquence transmise. La soustraction des deux réponses résulte alors en une suppression partielle du signal du tissu. Une idée consisterait à modifier et ajuster la distance focale pour chaque fréquence afin d'engendrer la même résolution latérale dans la zone d'exploration. Ceci peut s'effectuer en insérant des temps de retard entre les deux composantes. La prise en considération de la résolution latérale permettrait de réduire le « speckle » de l'image et d'augmenter le CTR.

Le filtrage de chaque composante constitue une étape importante et délicate du post-traitement des données RF. Cette étape peut être simplifiée en adaptant la méthode en séquence multi-impulsionnelles. Dans ce cas, les deux fréquences sont transmises dans tirs successifs et chaque écho est récupéré indépendamment. La méthode perd cependant les intérêts apportés par l'excitation mono-séquentielle.

De prochains travaux consisteront à évaluer les performances de la méthode pour une détection de contraste *in-vivo*.

Les prochains chapitres sont consacrés à la présentation et à la validation d'une nouvelle méthode pour l'imagerie de contraste basée sur l'émission de signaux codés. Ces excitations présentent l'avantage d'optimiser le SNR.



## Chapitre 6

# Imagerie par retournement de « chirps » : principe et vérifications expérimentales

### 6.1 Introduction

Encore aujourd'hui, la détection (imagerie) d'agents de contraste dans l'organisme peut se révéler délicate dans plusieurs situations, notamment pour les patients dits « techniquement difficiles ». Dans ces cas, les méthodes d'imagerie de contraste traditionnelles restent inefficaces et ne permettent pas de visualiser la réponse trop faible des bulles (dans la microcirculation par exemple). Plusieurs solutions ont été envisagées mais la majorité d'entre elles restent limitées par le compromis entre la sensibilité et la résolution. L'idée la plus simple consiste à augmenter l'index mécanique lors de l'examen échographique, soit en augmentant la pression acoustique, soit en diminuant la fréquence d'excitation. L'augmentation de la pression acoustique induit une plus forte réponse non linéaire des microbulles (de Jong, Emmer 2009, Sboros, MacDonald 2002). Elle permet également une meilleure pénétration dans le milieu et par conséquent la détection d'agents de contraste sur une plus grande profondeur d'exploration. Toutefois, l'augmentation de la pression acoustique induit une plus forte atténuation (Chen, Zagzebski 2002) et engendre aussi la destruction des microbulles (de Jong 2002) et par conséquent la durée de l'examen échographique. La diminution de la fréquence d'excitation permet quant à elle d'accroître la fenêtre d'exploration mais engendre une dégradation de la résolution axiale. De plus, la diffusion de l'onde ultrasonore par les microbulles dépend fortement de la fréquence d'excitation (phénomène de résonance). Une faible variation de cette fréquence peut induire une diminution significative de la réponse acoustique des microbulles. Une autre solution pour améliorer la détection d'agents de contraste serait d'augmenter la concentration de la solution injectée chez le patient. Cependant, la dose maximale injectée reste limitée pour des raisons de sécurité. De plus, une trop forte concentration d'agents de contraste accentue l'atténuation (Herman, Einav 2000, Marsh, Hughes 1998, Tang, Eckersley 2005) créant des artefacts de masquage sur l'image (zones d'ombre). Enfin, une dernière idée consiste à augmenter le nombre de cycles du signal d'excitation. Cette solution permet de transmettre

plus d'énergie qu'une impulsion traditionnelle (inférieur à 2 cycles) dans le milieu sans augmenter la valeur de la pression incidente. Cependant, l'utilisation de longs trains d'onde dégrade la résolution axiale de l'image et accentue la destruction des microbulles.

Dans ce contexte, les signaux codés se présentent comme une alternative intéressante permettant de contourner le compromis entre sensibilité et résolution. En effet, ces signaux offrent la possibilité de transmettre des signaux d'excitation longs, donc plus d'énergie, tout en conservant la résolution axiale grâce à l'utilisation de filtres de compression à la réception. Les signaux codés sont exploités depuis des décennies dans divers domaines d'ingénierie comme les systèmes radars ou encore les télécommunications (Skolnik 1970). Cependant, leur introduction au domaine de l'imagerie médicale n'est que très récente car plus complexe. En effet, ce n'est que depuis les récents développements en termes d'électronique (puissance, mémoire, etc.) et d'implémentation de signaux arbitraires dans un échographe que l'utilisation de signaux codés en imagerie ultrasonore est possible (Misaridis and Jensen 2005). La plus grande difficulté réside dans l'étape de compression où il est nécessaire, en imagerie médicale, de considérer la bande passante du transducteur ultrasonore ainsi que les propriétés acoustiques et le mouvement des différents diffuseurs observés. L'atténuation dans les tissus ou encore la présence d'artéfacts de compression compliquent et dégradent également la reconstruction de l'image.

Depuis une vingtaine d'années, différentes équipes de recherche ont montré un véritable intérêt pour les signaux codés en imagerie ultrasonore. En 1992, O'Donnell a prouvé que l'utilisation de signaux codés (pseudo-chirp) dans un système d'imagerie échographique augmentait le SNR de 15 dB (O'Donnell 1992). Ces résultats ont été suivis par plusieurs études cherchant à optimiser la phase de compression en comparant différents types de filtre adaptatif (Cowe, Gittins 2008, Li, Ebbini 1992, Pollakowski and Ermert 1994). La plupart de ces travaux sont orientés autour de l'utilisation de signaux à modulation fréquentielle linéaire (chirps FM) qui peut se définir comme :

$$x(t) = A_0(t) \sin(2\pi F(t) t) \quad (6.1)$$

où  $F(t)$  correspond à la modulation linéaire de fréquence :

$$F(t) = f_0 + \frac{\delta}{2} t \quad (6.2)$$

où  $f_0$  étant la fréquence centrale du chirp,  $\delta$  le coefficient de modulation fréquentielle,  $t$  correspondant au temps et le terme  $A_0(t)$  étant une fonction enveloppe différente de zéro. Le coefficient de modulation  $\delta$  est généralement exprimé en fonction de la variation fréquentielle  $\Delta f$  et de la durée du chirp  $T$  tel que :

$$\delta = \frac{\Delta f}{T} \quad (6.3)$$

Dans notre étude, nous utilisons principalement une enveloppe gaussienne de la forme :

$$A_0(t) = \exp\left(-\frac{t^2}{2\sigma_x^2}\right) \quad (6.4)$$

avec  $\sigma^2$  la variance de l'enveloppe.

Ce n'est que très récemment que l'utilisation de chirps pour l'imagerie harmonique de contraste ultrasonore a été évaluée (Borsboom, Chin 2005, Chetty, Hajnal 2006, Sun, Kruse 2007, Sun, Zhao 2006). En effet, des études ont démontré que l'utilisation de chirps pouvait augmenter significativement la réponse non linéaire des microbulles à différentes fréquences : subharmonique (Zhang, Gong 2007), fondamentale, harmonique ou superharmoniques (Borsboom, Chin 2003). Dans leur étude, Zhang *et al.* ont comparé la réponse des microbulles pour un chirp long (40  $\mu$ s), centré à 5 MHz, avec celle d'une impulsion courte de même énergie. Leurs résultats ont démontré une augmentation d'environ 16 dB du niveau de la composante SH. Borsboom *et al.* ont mesuré une augmentation au niveau de la composante fondamentale et harmonique de respectivement 10 dB et 13 dB lorsque les bulles sont excitées par un chirp. D'autres codes binaires de type Golay ou Barker ont également été évalués en échographie (Chiao and Hao 2005). Dans cette étude, Chiao *et al.* ont notamment montré que l'utilisation de code de Golay apportait une amélioration significative de la pénétration (supérieure à 3 cm à 7 MHz) dans les tissus sans dégradation de la résolution axiale en imageries fondamentale et harmonique.

Dans ce chapitre, nous proposons d'évaluer une nouvelle technique de détection d'agents de contraste appelée imagerie par retournement de chirps (CR). Cette méthode utilisant des chirps FM est basée sur la réponse non linéaire des microbulles liée au phénomène de résonance. L'objectif de ces travaux est de comparer la réponse des microbulles aux différentes excitations et de déterminer l'efficacité de la méthode ainsi que les paramètres d'optimisation.

Ces travaux ont fait l'œuvre d'une publication dans le journal IEEE UFFC de juin 2009 (Novell, Van Der Meer 2009).

## 6.2 Résumé de l'article

La méthode de retournement de chirps que nous proposons est basée sur la réponse active d'une bulle, lui permettant, lorsque celle-ci est excitée à sa fréquence de résonance, de continuer à osciller alors que l'excitation ultrasonore est arrêtée. La technique consiste à transmettre deux chirps successifs : le premier ayant une modulation de fréquences croissante (UPF) et le second chirp étant la réplique identique du premier mais retourné temporellement (DNF). Ce second chirp a donc une modulation de fréquences décroissante.

Dans cette étude, nous avons simulé la réponse de plusieurs tailles de microbulles à partir de l'équation de Rayleigh-Plesset modifiée. Afin de confirmer les résultats théoriques, des mesures optiques (caméra ultra-rapide Brandaris) et acoustiques ont été réalisées sur différentes microbulles et à diverses fréquences.

Les simulations montrent que des différences significatives en termes d'amplitude et de longueur peuvent être obtenues entre les réponses des microbulles aux chirps UPF ou DNF. Ces différences sont plus importantes lorsque la fréquence centrale du chirp d'excitation est supérieure à la fréquence de résonance des microbulles. Des réponses identiques aux chirps UPF et DNF ont été observées lorsque les bulles sont excitées par des chirps dont la fréquence centrale est proche ou très loin de la résonance de la bulle. D'importantes différences d'oscillation entre les réponses aux UPF et DNF sont également observées par mesures optiques lorsque les bulles sont excitées au-dessus de leur fréquence de résonance. Ces résultats sont également confirmés par des mesures acoustiques sur un ensemble de microbulles.

Nos résultats démontrent que la méthode de retournement de chirps peut être utilisée pour la détection d'agents de contraste. Toutefois, la fréquence centrale d'excitation semble être un paramètre important qui agit sur l'efficacité de la méthode. Pour une application optimale, nous avons démontré que la fréquence centrale d'émission doit être plus importante que la fréquence de résonance des microbulles.

### 6.3 Article : Contrast agent response to chirp reversal: simulations, optical observations and acoustical verification

Publié dans *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 56, no. 6, June 2009, pp 1199-1206

Anthony Novell<sup>1-2</sup>, Sander van der Meer<sup>3</sup>, Michel Versluis<sup>3</sup>, Nico de Jong<sup>3-4</sup>,  
Ayache Bouakaz<sup>1</sup>

1. Inserm UMR 930, CNRS ERL 3106, Tours, France

2. Université François Rabelais, Tours, France.

3. Physics of Fluids Group, University of Twente, Enschede, The Netherlands

4. Department of Biomedical Engineering, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Running title: Contrast chirp reversal.

## **ABSTRACT**

Active response of a microbubble is characterized by its resonance behavior where the microbubble might oscillate after the excitation waveform has been turned off. We investigate in this paper an excitation approach based on this resonance phenomenon using chirps. The technique named chirp reversal consists in transmitting a first excitation signal being an up-sweep chirp of increasing frequency with time and a second excitation signal, the down-sweep, being a replica of the first signal, but time reversed with a sweep of decreasing frequency with time. Simulations using a modified Rayleigh-Plesset equation were carried out to determine bubble response to chirp reversal. Besides, optical observations and acoustical measurements were carried out to corroborate the theoretical findings. Results of simulations show differences between bubbles' oscillations in response to up-sweep and down-sweep chirps mainly for transmitted center frequencies above the bubble's resonance frequency. Bubbles that are at resonance or far away from resonance engender identical responses. From the optical data, the larger bubbles showed different dynamics when up-sweep or down-sweep chirps were transmitted. Smaller bubbles (inferior at 2  $\mu\text{m}$  diameter) appear to be less sensitive to frequency sweep at 1.7 MHz center frequency. However, driven at a higher center frequency, smaller bubbles tend to be more sensitive. These results were confirmed through the acoustical measurements.

Simulations and experimental data show that significant differences might be observed between bubbles' responses to UPF and DNF chirps. We demonstrate in this study that for an optimal use of chirp reversal, the transmit frequency should be higher than the resonance frequency of the contrast microbubbles.

Key words: chirp, chirp reversal, contrast agent, contrast detection

## INTRODUCTION

Gas microbubbles are currently used as an ultrasound contrast agent, since they are ideal reflectors of ultrasound waves. Typical contrast microbubbles have an average size of 3  $\mu\text{m}$  and are encapsulated in a biocompatible shell (such as a lipid) with a thickness of a few tens of nanometers. Ultrasound contrast agents (UCA) are now used routinely in cardiology and in radiology (Goldberg, Raichlen 2001) to improve the detection and visualization of the blood pool and to evaluate vessels in a variety of organs. The contrast-enhanced clinical diagnosis has now been improved owing to new imaging methods such as pulse inversion imaging (Simpson, Chin 1999) and power modulation imaging (Brock-Fisher, Poland 1996). Many efforts are still undertaken today to develop improved detection methods based on specific acoustic properties of the microbubbles. These methods should be sensitive to the contrast microbubbles while they should eliminate echoes originating from tissue.

Gas microbubbles possess nonlinear acoustic properties, which makes the spectral response of the bubble different from those of tissue or linear scatterers. In addition to its nonlinear response the microbubble also provides an active response characterized by its resonance behavior. When the bubble is excited near its resonance frequency, its response characterized by the diameter-time (D-T) curve, is not only stronger, but typically also longer than the excitation pulse in contrary to a bubble excited far from resonance where its response has a relatively equal length as compared to its excitation. This effect is attributed to the natural oscillations of the bubble, which are excited very efficiently near resonance or at the eigenfrequency of the bubble.

A new multiple pulsing scheme, termed chirp reversal imaging (Bouakaz 2005), has been proposed and exploits the response of contrast microbubbles to a wideband chirped excitation where in the first pulse the frequency is swept with increasing frequency, termed an up-sweep chirp, and in a successive pulse with a decreasing frequency, termed a down-sweep chirp. The response of linear scatterers is expected to be identical for both up- and down-sweep chirp excitations due to the absence of a resonance behavior. This method however would be highly sensitive to nonlinear scatterers such as gas microbubbles. In a previous publication, Sun and colleagues (Sun, Zhao 2006) combined optical and acoustical detection to compare radial oscillations and echoes of contrast bubbles. The experimental system was used to identify effects of diffusion and destruction. Another application of the hybrid system was to investigate the response of microbubbles to long excitations in which diffusion was shown to occur over

the pulse duration. In the last part of the study, the authors evaluated the response of the bubbles to chirps with increasing or decreasing frequency sweep. High-speed imaging of a bubble with a size of 3.5  $\mu\text{m}$  displayed a difference for up- and down-sweep chirps. The acoustic response obtained following the same excitation proved not to be time reversed replicas. In a more recent study, Sun *et al* (Sun, Kruse 2007), compared a chirp sequence using an increasing and decreasing chirps with a pulse inversion method. A larger tissue rejection was shown for the chirp sequence. It was also shown that the contrast to tissue ratio was superior for chirp excitation when lower pressures were applied.

In a study by Chetty *et al.* (Chetty, Hajnal 2006), the response of microbubbles excited with chirps in association with power modulation and pulse inversion (PIAM) sequences were simulated. The authors investigated the levels of the side lobe after chirp compression and concluded that the side lobes were reduced using PIAM in combination with up-sweep and down-sweep chirps rather than with up-sweep chirps alone.

Here we investigate the bubble response following up-sweep and down-sweep chirps numerically and experimentally. To demonstrate the difference between bubble response to up-sweep and down-sweep chirps, simulations using a modified Rayleigh-Plesset equation were carried out to investigate the sensitivity of the proposed method as a function of the bubble size. Time-resolved optical observations of the radial response of BR-14 microbubbles following chirp excitation were performed while varying bubble size, transmit frequency and driving pressure. Finally, the response of SonoVue<sup>®</sup> microbubbles was measured acoustically using up-sweep and down-sweep chirps generated from single element transducers. Most importantly, our study demonstrates that chirp reversal is only optimal for a selective transmit frequency. We show that for an optimal use of chirp reversal, the transmit frequency should be higher than the resonance frequency of the contrast microbubbles.

### **SIMULATIONS**

The purpose of the simulations was to explore how contrast microbubbles of different sizes respond to both up-sweep and down-sweep chirps. The bubble dynamics and resulting scattered pressures were calculated using a modified Rayleigh-Plesset equation (de Jong, Cornet 1994). Microbubbles with a size ranging from 2  $\mu\text{m}$  to 10  $\mu\text{m}$  diameter were considered. The shell parameters given by Gorce *et al.* (Gorce, Arditi 2000) for SonoVue<sup>®</sup> microbubbles were used. Up-sweep and down-sweep Gaussian-apodized chirps were used in transmission at a driving pressure of 10 kPa, with a 1.7 MHz center frequency and a 50% bandwidth. To estimate the

differences between bubble oscillations following both excitations, the diameter-time (D-T) curve following up-sweep chirp insonation was correlated to the time-reversed D-T curve when the down-sweep chirp was transmitted. The correlation coefficient was then normalized to the auto-correlation of the D-T curve obtained with up-sweep chirp excitation. Identical responses provide a correlation coefficient near unity whereas differences in the responses (either in amplitude or in length) would be characterized by a lower correlation coefficient. The optimum configuration for chirp reversal imaging was determined from the minimum correlation coefficient.

## EXPERIMENTS

### *High speed optical observations*

Optical observations were carried out with the Brandaris-128 camera (Chin, Lancee 2003). The Brandaris-128 is a high speed digital camera capable of acquiring 128 frames at a speed of 25 million-frames per second in a single run. The experimental setup has been described in detail previously (van der Meer, Dollet 2007). A dilute solution of individual BR-14 contrast bubbles (Bracco, Geneva, Switzerland) was prepared and injected through a capillary fiber of 200  $\mu\text{m}$  inner diameter immersed in water. The camera operated at a frame rate of 15 million frames per second. The contrast bubbles were insonified from the side by a broadband single element transducer (Precision Acoustics, Dorset, UK) with a center frequency of 1.7 MHz and a calibrated range of frequencies from 1.5 to 4 MHz. An arbitrary waveform generator (AWG), a Tabor 8026, connected to a PC, was used to produce the required chirp waveforms, which were then amplified by a power amplifier (ENI 350L). The pressures generated by the transducer were calibrated with a 0.2 mm needle hydrophone (Precision Acoustics, Dorset, UK). A Matlab (Mathworks) script was written to generate the chirps.

### *Acoustical measurements*

Two broadband single-element transducers, with a center frequency of 2.25 MHz and 3.5 MHz (Sofranel, Sartrouville, France), respectively, were mounted in a water bath. They were both focused at 55 mm and both had an aperture of 25 mm. The contrast microbubbles were introduced into a small container made of Perspex and the solution was gently stirred using a magnetic stirrer. The front-end of the container had a 15° angle with the acoustical axis of the transducers, to minimize reflections. Over the four container fronts, an acoustical window with a diameter of 30 mm was made of TPX foil having a thickness of 20  $\mu\text{m}$ . The 2.25 MHz

transducer was used in transmit while the 3.5 MHz transducer was used in passive mode to receive scattered echoes from the contrast microbubbles. SonoVue<sup>®</sup> microbubbles were used at a dilution of 1/2000.

Several measurements were carried out to assess chirp reversal acoustically. The response of SonoVue<sup>®</sup> microbubbles was measured in the following transmitted configurations:

- A sequence containing two identical up-sweep chirps each of 340 kPa, 1.5 MHz center frequency and a 50 % bandwidth.
- A sequence of an up-sweep and a down-sweep chirp of 340 kPa, 1.5 MHz and a 50 % bandwidth.

For each transmitted sequence, the second excitation signal was transmitted with a delay of 12.5  $\mu$ s. The time delay between both signals was chosen such that the very same bubbles were interrogated by both pulses.

## RESULTS

### *Simulations:*

The simulated responses for SonoVue<sup>®</sup> bubbles are shown in Figure 6.1. Oscillations of a 5.2  $\mu$ m diameter bubble to up-sweep (A) and down-sweep (B) chirps are displayed. Up-sweep and down-sweep chirps for a 8.2  $\mu$ m diameter bubble are displayed in (C) and (D), respectively. The predicted resonance size at the driving frequency of 1.7 MHz, as taken from (van der Meer, Dollet 2007), is 6.2  $\mu$ m. The microbubbles of 5.2  $\mu$ m and 8.2  $\mu$ m diameters are thus below and above the resonance size. The response to an up-sweep chirp (A) shows a slightly longer bubble oscillation as compared to the down-sweep chirp excitation in (B). This observation is the other way around for the 8.2  $\mu$ m diameter bubble (C and D). Differences of bubble oscillations are more important for the larger bubble. The oscillations of a resonant bubble with a diameter of 6.2  $\mu$ m excited by an up-sweep chirp and a down-sweep chirp are given in Fig. 6.1E and Fig. 6.1F, respectively. A resonant bubble does not sense a difference to chirp reversal. The frequency spectrum of the transmitted chirp centered at 1.7 MHz is displayed in Fig. 6.1G. Corresponding resonance frequencies of 5.2 $\mu$ m, 6.2  $\mu$ m and 8.2  $\mu$ m bubbles are overlaid.

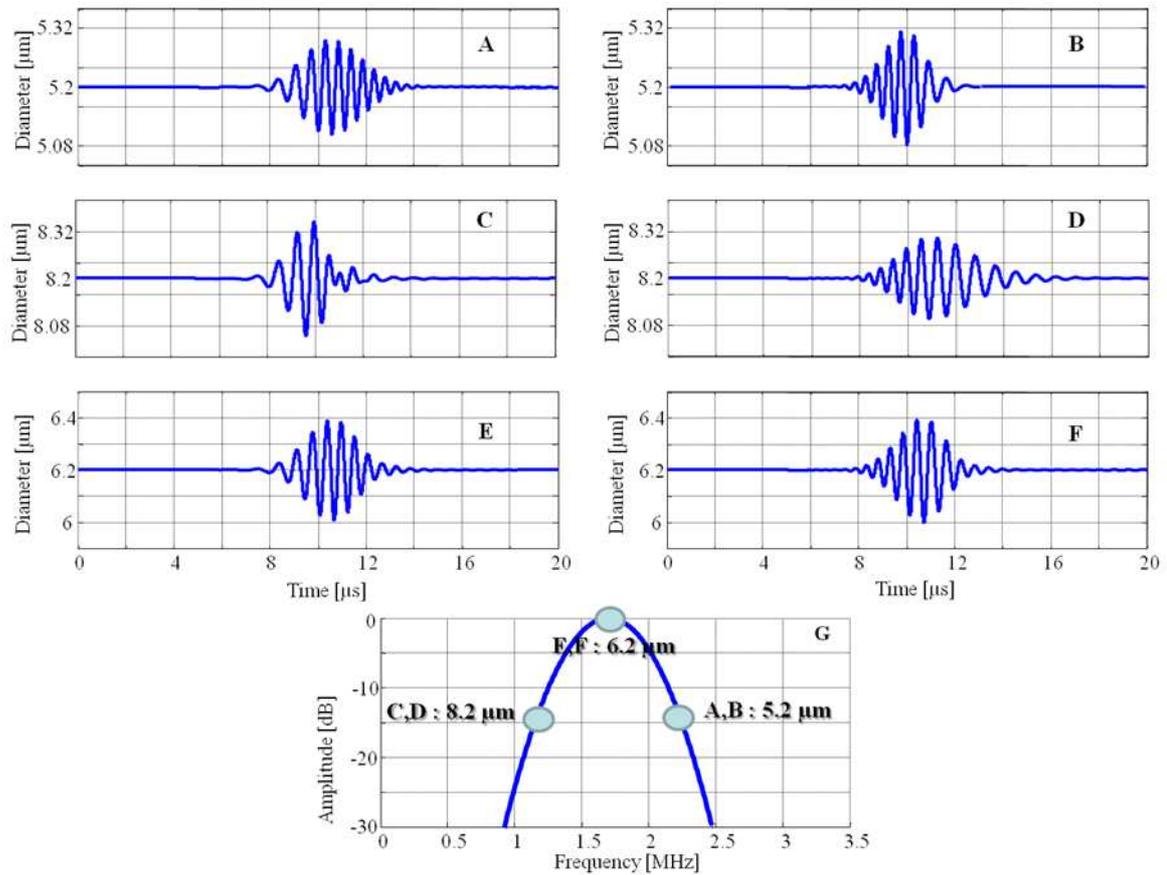


Figure 6.1 *Simulated diameter-time curves of a 5.2 μm (A,B), 8.2 μm (C,D) and 6.2 μm (D,E) SonoVue® microbubble interrogated with an up-sweep chirp (left) and down-sweep chirp (right) at a center frequency of 1.7 MHz and a driving pressure of 10 kPa. Panel (G) shows the frequency spectrum of 1.7 MHz transmitted chirps where resonance frequencies of a 5.2 μm, 6.2 μm and 8.2 μm bubbles diameter are represented.*

The results obtained through these simple simulations indicate that the size of the microbubble is an important parameter when UPF and DNF chirps are transmitted. Bubbles at resonance do not sense differences between up sweep and down sweep excitation chirped signals. However bubbles approaching resonance respond differently to chirps with up sweep and down sweep frequencies. In this case, bubbles below resonance size provide a longer response following UPF chirp while bubbles above resonance size oscillate much longer when a DNF chirp is transmitted.

A correlation of the simulated D-T curve resulting from an up-sweep chirp to the time-reversed D-T curve resulting from a down-sweep chirp as a function of the bubble size is shown in Fig. 6.2. It shows that a high correlation is obtained for smaller bubbles and for those at resonance near a size of 6.2 μm. For bubbles that are larger than the resonance size, the correlation is

significantly lower. When the 8.2  $\mu\text{m}$  bubble is interrogated with an up-sweep chirp, frequencies close to resonance are transmitted first (see Fig. 6.1C and G) generating resonance behavior. These oscillations however are damped out by the higher frequencies which constrain the bubble into a forced oscillation regime. Vice-versa, for the down-sweep chirp, frequencies near the bubble resonance are transmitted at the end of the chirp driving the bubble into a resonance vibration. Consequently the D-T curve of the bubble following down-sweep chirp is longer (Fig. 6.1D). The opposite phenomenon occurs for the 5.2  $\mu\text{m}$  diameter bubble. Bubbles below the resonance size provide a lower decorrelation due to the small differences in the time length of the response (Fig. 6.2). This might be attributed to the fact that smaller bubbles are subject to a higher viscous damping inducing a shorter response (Bouakaz and de Jong 2007, Bouakaz, De Jong 1998). When a 6.2  $\mu\text{m}$  bubble is excited by up-sweep and down-sweep chirps centered at its resonance frequency, it reacts similarly to both excitations. Due to the symmetry of chirps around the center frequency, the bubble is similarly affected by resonance vibrations and forced oscillations producing a high correlation between both D-T curves. Similarly, bubbles far away from resonance size are not excited close to their resonance frequencies. Therefore these bubbles exhibit a similar response to up-sweep and down-sweep excitations which also provide a high correlation. The numerical simulations indicate that an appropriate center frequency of the interrogating chirp must be selected. Following the results displayed in Fig. 6.2 the optimum transmit frequency for chirp reversal imaging providing the highest decorrelation should be selected above the resonance frequency of the contrast microbubble.

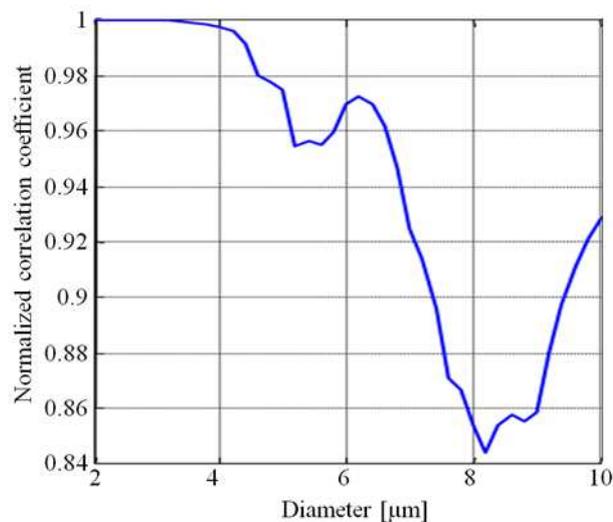


Figure 6.2 *Correlation coefficient of simulated diameter-time curves following up-sweep and down-sweep chirps at 10 kPa pressure amplitude, 50% bandwidth and 1.7 MHz center frequency.*

*Optical observations*

Figure 6.3 shows the oscillations of a 10.7  $\mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble following excitation with an up-sweep chirp (A) and following a down-sweep chirp (B) at a center frequency of 1.7 MHz and a 120 kPa peak negative pressure. The curves demonstrate a difference in the bubble response where the up-sweep chirp generates a shorter oscillation of the bubble whereas the down-sweep chirp exhibits a much longer bubble response. The BR-14 microbubble of 10.7  $\mu\text{m}$  diameter has a measured resonance frequency close to 1 MHz (van der Meer, Dollet 2007). Transmitted chirps had a center frequency of 1.7 MHz and a frequency bandwidth of 50 %, extending from approximately 1.2 MHz to 2.25 MHz at -20 dB level as shown in Fig. 6.3C. Therefore, the initial frequencies of the transmitted up-sweep chirp are close to the resonance frequency of the microbubble while frequencies transmitted at last are far away from the microbubble's resonance frequency. The down-sweep chirp starts with a frequency far away from resonance and ends up with frequency that is close to the microbubble resonance, which explains the observed difference in the bubble's responses.

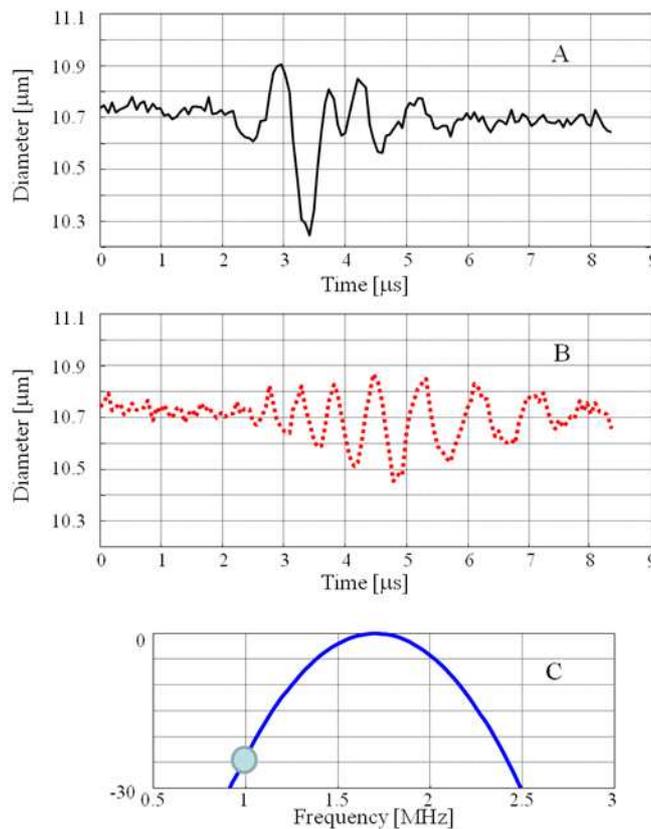


Figure 6.3 *Measured diameter-time curves of a 10.7  $\mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble excited with an up-sweep chirp (A) and down-sweep chirp (B) at a center frequency of 1.7 MHz and a driving pressure of 120 kPa; (C) frequency spectrum of 1.7 MHz center frequency and 50% bandwidth transmitted chirps.*

The results obtained for a  $5.1 \mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble are shown in Fig. 6.4. The bubble was insonified successively with up-sweep and down-sweep chirps at a center frequency of 1.5 MHz and a driving pressure of 120 kPa and the corresponding oscillations are shown in Fig. 6.4A for the up-sweep excitation (solid) and for the down-sweep excitation (dotted). Figure 6.4B shows the oscillations of the same microbubble when up-sweep (solid) and down-sweep (dotted) chirps at a center frequency of 2.5 MHz and a driving pressure of 120 kPa are transmitted. The expected resonance frequency of this microbubble is close to 2 MHz (van der Meer, Dollet 2007). As shown in the corresponding spectra (Fig. 6.4C), the transmitted chirps have thus center frequencies above and below the resonance frequency of the microbubble shown by the arrow. The curves show that for a 1.5 MHz center frequency signals, the up-sweep chirp produces longer microbubble oscillations than the down-sweep chirp while at 2.5 MHz; we appreciate a reversed feature where the up-sweep chirp generates a shorter bubble oscillation.

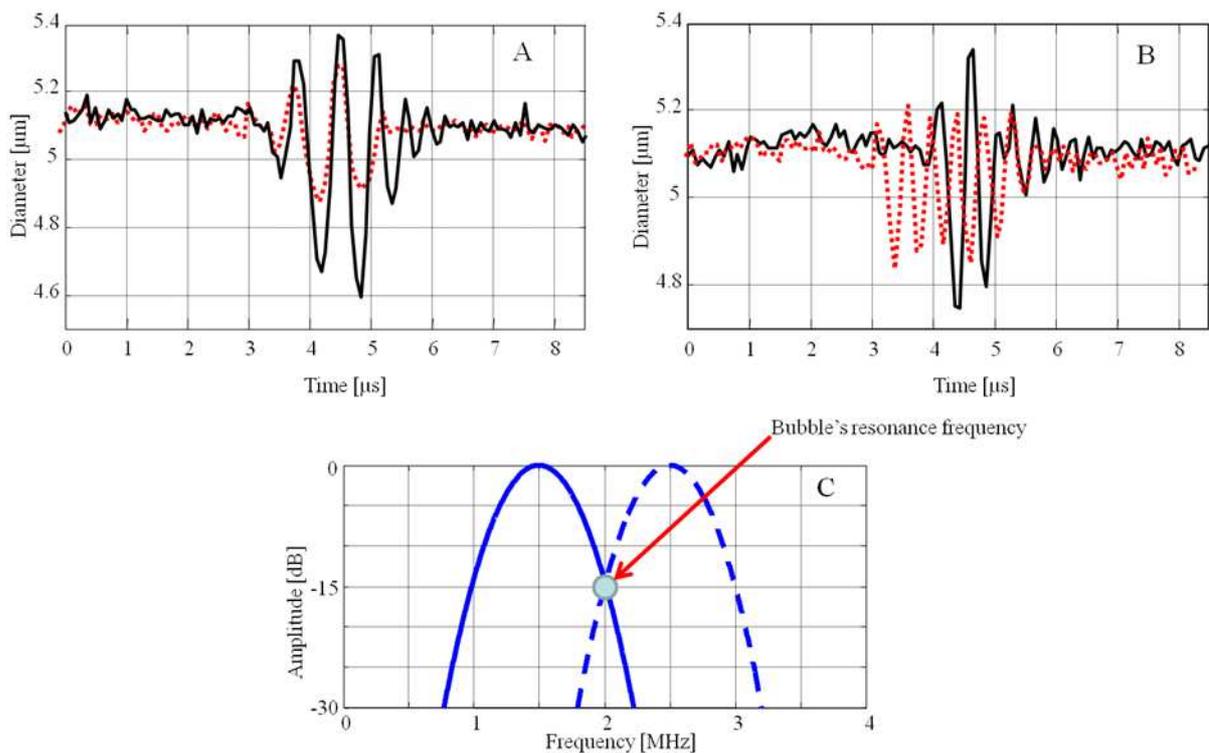


Figure 6.4 *Measured diameter-time curves of a  $5.1 \mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble excited with up-sweep chirp (solid), and down-sweep chirp (dotted) at a driving pressure of 120 kPa, and a center frequency of 1.5 MHz (A) and 2.5 MHz (B). The frequency spectrum of the chirp excitations at 1.5 MHz (solid) and at 2.5 MHz (dashed) are displayed in C.*

Figure 6.5 shows an example obtained with a much smaller microbubble (diameter  $3.05 \mu\text{m}$ ) excited with chirps with a  $1.7 \text{ MHz}$  center frequency and a driving pressure of  $120 \text{ kPa}$ . As indicated in the associated figure showing the transmitted frequency spectrum, the resonance frequency of such a bubble is near  $4 \text{ MHz}$  (van der Meer, Dollet 2007), indicating that both up-sweep and down-sweep chirps contain frequency components far away from the resonance of the microbubble. The corresponding diameter-time curves for up-sweep (solid) and down-sweep (dotted) chirp excitation produce a very similar response, as predicted by the numerical simulations. In this scanning condition, the microbubble does not sense any difference between up sweep and down sweep chirps.

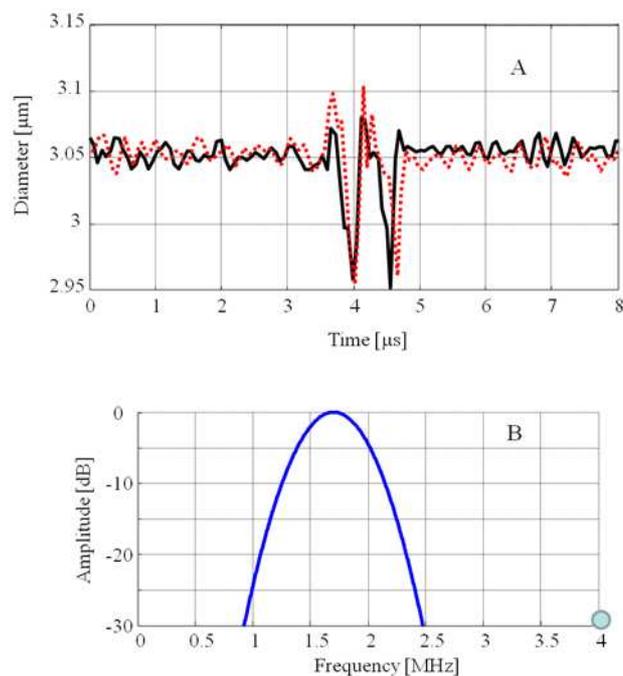


Figure 6.5 *Measured diameter-time curves of a  $3.05 \mu\text{m}$  diameter BR-14 microbubble excited with an up-sweep chirp (solid) and a down-sweep (dotted) chirp at a center frequency of  $1.7 \text{ MHz}$  (A) and a driving pressure of  $120 \text{ kPa}$ . (B) the frequency spectrum of the excitation chirp signal.*

### ***Acoustical verification***

The resonance frequency of a solution of SonoVue<sup>®</sup> bubbles diluted at  $1/2000$  was estimated by the measurement of its transmission curve as a function of frequency, displayed in Fig. 6.6. It shows that the SonoVue<sup>®</sup> microbubble suspension has a clear resonance phenomenon near a frequency of  $1 \text{ MHz}$ . Following the results from both the numerical

simulations and the optical recordings, center frequencies of excitation chirps were selected to be higher than the resonance frequency of the suspension.

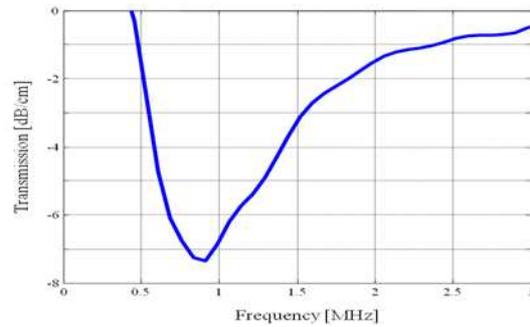


Figure 6.6 *Transmission curve through SonoVue® microbubbles as a function of the frequency at a dilution of 1/2000.*

Figure 6.7 shows in the top panel two transmitted identical up-sweep chirps at a center frequency of 1.5 MHz, a driving pressure of 340 kPa and a 50% bandwidth. In the bottom panel the SonoVue® acoustical responses to both chirps are displayed. The curves show that the microbubbles provide the same response to both interrogating chirps since they are both identical. This confirms that the microbubbles were not modified in the time lapse between both excitations. Figure 6.8 shows the responses of the contrast bubbles to up-sweep and down-sweep chirps. The response to the up-sweep chirp is identical to the one shown in Fig. 6.7. However the response of the down-sweep chirp is significantly different from that of the up-sweep chirp, indicating optimum conditions for chirp reversal imaging. This result indicates that the distribution of SonoVue® microbubbles at these scanning conditions provide different echoes whether the frequency sweep of the transmitted chirp is increasing or decreasing.

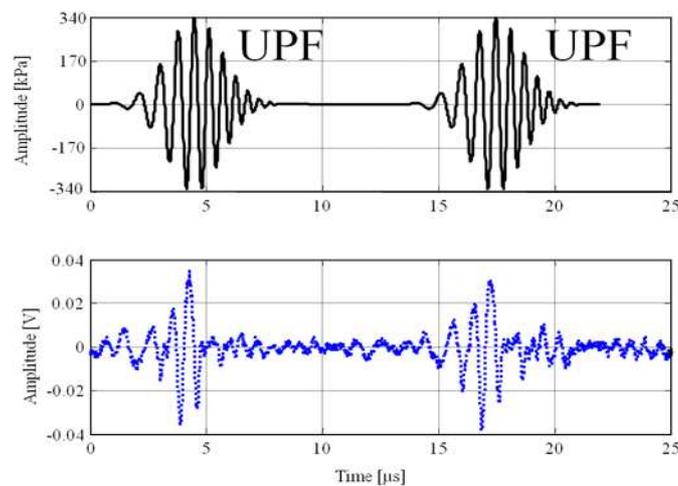


Figure 6.7 *Transmitted up-sweep chirps at a center frequency of 1.5 MHz, a driving pressure of 340 kPa and a 50% bandwidth (top) and corresponding SonoVue® acoustical responses (bottom).*

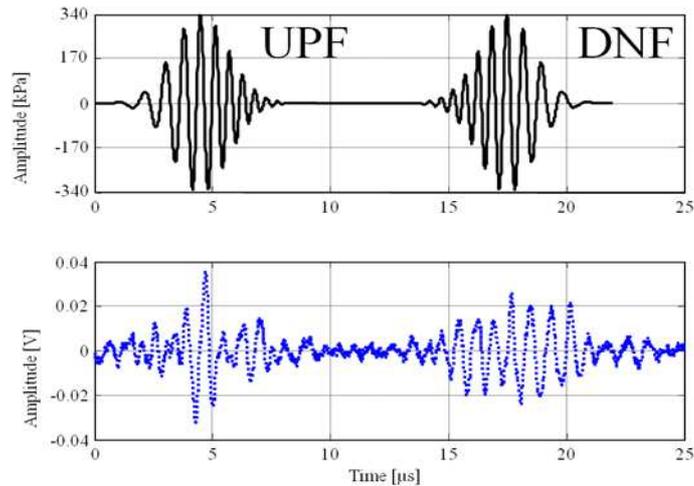


Figure 6.8 *Transmitted up-sweep chirp and down-sweep chirp at a center frequency of 1.5 MHz, a driving pressure of 340 kPa and a 50% bandwidth (top) and corresponding SonoVue<sup>®</sup> acoustical responses (bottom).*

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Simulations showed that a microbubble can respond differently to an up sweep chirp and to a down sweep chirp when appropriate acoustic parameters are selected. When a bubble is excited close to its resonance frequency, the bubble is induced into a resonant regime producing longer vibrations whereas for transmitted frequencies far away from the bubble resonance frequency, the bubble enters into a forced regime generating shorter oscillations. When the transmitted center frequency is higher than the resonance frequency of the microbubble, up sweep chirp generates a much shorter signal. When the resonance frequency of the microbubble is higher than the transmitted frequency, the microbubble will also react differently to up sweep chirp and down sweep chirp. However in this situation, the oscillations will be longer for up sweep chirp than down sweep chirps.

Simulations were carried out where the correlation coefficient was used as a mean to estimate the differences in bubble responses to chirps with increasing and decreasing frequency sweeps. The results indicated that chirp reversal is more efficient when the transmit frequency is chosen above the resonance frequency of the interrogated bubble.

The simulations as displayed in Fig. 6.2 were carried out at using transmit frequency of 1.7 MHz. A similar trend is observed for other transmit frequencies where microbubbles resonating close to the excitation frequency show a high correlation coefficient. Microbubbles that are

larger than the resonance size provide a high decorrelation indicating optimal performance of chirp reversal.

The excitation sequence using chirp reversal might be explored further as contrast detection and imaging method. Compared to conventional ultrasound contrast imaging methods, such as pulse inversion imaging, this proposed approach provides an additional improvement in signal to noise ratio since longer waveforms are used (Chiao and Hao 2005, Misaridis and Jensen 2005). However, chirps imply a loss in terms of axial resolution and this issue could be addressed using compression methods (Haider, Lewin 1998, Misaridis and Jensen 2005). The use of chirp reversal for contrast imaging provides other advantages. The chirp reversal method should be able to operate in a linear regime where low acoustic pressures are transmitted. Hence microbubble destruction is avoided and nonlinearity of tissue is reduced. Moreover, the full frequency bandwidth of the transducer can then be exploited. Implementation of the current imaging method in an ultrasound scanner is underway.

**ACKNOWLEDGEMENTS:**

The authors would like to acknowledge Bracco Research, Geneva for supplying BR-14 microbubbles, and l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) for the financial support (projet ANR-07- TecSan-015-01)

## 6.4 Etude complémentaire : influence des paramètres d'excitation

Afin de compléter les résultats présentés dans l'article, une étude théorique de l'influence des paramètres d'excitation sur l'efficacité de la méthode de retournement de chirps a été réalisée. En effet, suivant la fréquence centrale, la pression et la bande passante des chirps utilisés, des différences significatives entre les réponses de bulles aux chirps UPF et DNF ont été observées. La fonction de corrélation a été utilisée dans le but de comparer les courbes D-T (Diamètre-Temps) et de caractériser ces différences. Dans chaque cas, on dispose de deux fonctions : le signal de référence  $x(t)$  et le signal reçu  $y(t)$ . La corrélation est une opération mathématique permettant de comparer ces deux signaux et d'en mesurer la ressemblance (de Coulon 1984) :

$$\varphi_{xy}(\tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) y(t + \tau) dt \quad (6.5)$$

Dans notre cas, la réponse de la bulle au chirp UPF est corrélée à celle obtenue avec le chirp DNF. Les simulations suivantes ont été effectuées à partir du modèle développé par de Jong *et al.* (de Jong, Cornet 1994) pour des bulles de type SonoVue®. Les résultats ont été présentés lors du congrès international IEEE Ultrasonics (Novell, van der Meer 2007).

### 6.4.1 Influence de la fréquence

La Figure 6.9 présente les variations du coefficient de corrélation en fonction du diamètre de la bulle. Les résultats théoriques ont été obtenus pour trois différentes fréquences centrales de chirps (UPF et DNF): 1,4 MHz, 1,7 MHz et 2,0 MHz, pour une bande passante de 50 % et une pression acoustique de 50 kPa. Pour ces 3 fréquences d'excitation, les diamètres respectifs de résonance des bulles sont 7,1  $\mu\text{m}$ , 6,2  $\mu\text{m}$  et 5,4  $\mu\text{m}$ . Les résultats montrent un maximum de corrélation de 1 pour les bulles loin de la résonance. Ceci signifie que la réponse aux chirps UPF et DNF est identique. Pour les fréquences les plus basses (1,4 MHz et 1,7 MHz), deux pics distincts apparaissent à 87 % et 135 % de la taille de résonance des bulles. Ces pics de décorrélation correspondent au maximum de différences entre UPF et DNF. Entre ces deux pics, le coefficient de corrélation varie avec un maximum correspondant, pour chaque fréquence, à la taille de résonance de la bulle. Nous pouvons noter qu'indépendamment de la fréquence centrale d'émission, le minimum de corrélation (différence maximale entre les réponses de bulles) est obtenu pour des bulles dont la taille est supérieure à la taille de résonance (environ 135%). De plus, étant donné les très faibles pressions acoustiques appliquées (10 kPa), les différences entre UPF et DNF peuvent être uniquement attribuées au phénomène de résonance.

Ces résultats démontrent que différentes populations de bulles répondent à la méthode de retournement de chirps suivant la fréquence centrale sélectionnée. Si la fréquence centrale des chirps est basse, seules les bulles les plus larges répondent différemment. Inversement, si la fréquence centrale est élevée, les bulles plus petites sont plus sensibles à la méthode. Il est donc important de connaître au préalable la résonance (taille moyenne) des bulles visualisées afin de choisir la fréquence la plus adaptée.

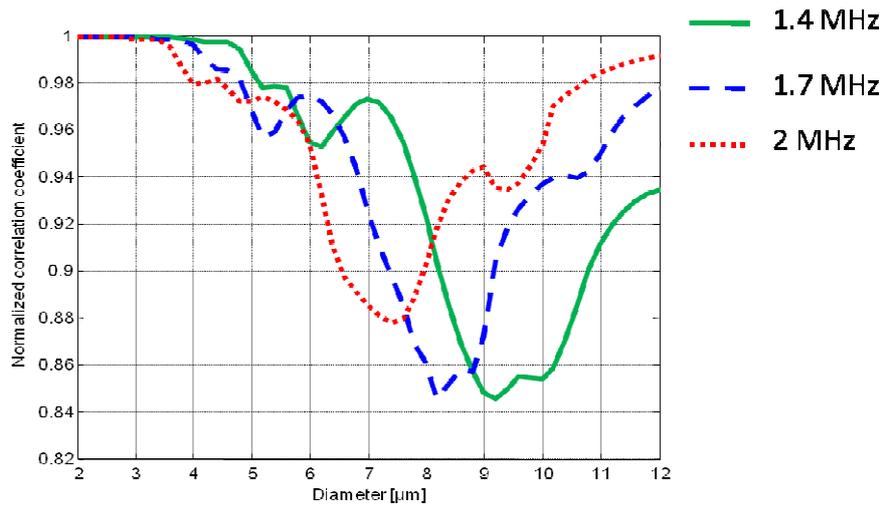


Figure 6.9 Influence de la fréquence d'excitation sur le coefficient de corrélation entre les réponses de bulles obtenues par simulation pour des chirps croissants et décroissants, 50% de bande passante, à 10 kPa.

#### 6.4.2 Influence de la bande passante

Les courbes présentées sur la Fig. 6.10 montrent l'influence de la bande passante sur le coefficient de corrélation. Des chirps UPF et DNF de faible amplitude (10 kPa), centrés à 1,7 MHz avec différentes bandes passantes (35 %, 50 % ou 65 %) sont utilisés en émission. Il existe deux possibilités pour faire varier la bande passante d'un chirp:

- modifier la durée de l'excitation ( $\sigma$  dans l'équation (6.4)),
- modifier la valeur de la modulation fréquentielle ( $\delta$  dans l'équation (6.2)).

Dans cette étude, seule la durée des chirps varie alors que  $\delta$  reste constant. Nous pouvons constater que pour de larges bandes fréquentielles, le pic maximal de décorrélacion (à 135% de la fréquence de résonance) entre les réponses aux chirps UPF et DNF devient plus important. La différence est significative notamment à 65% de bande passante. De manière générale, pour les excitations larges bandes, nous pouvons observer des oscillations très différentes pour de

grosses bulles de diamètre compris entre  $7\ \mu\text{m}$  et  $10\ \mu\text{m}$  (résonance en dessous de la fréquence centrale des chirps). En effet pour ces bulles, la réponse au chirp DNF est plus longue car le régime de résonance est fortement sollicité ; l'énergie transmise à la fréquence de résonance étant plus importante pour des excitations larges bandes. Inversement, pour le chirp UPF, les oscillations liées à la résonance sont rapidement atténuées par la transmission de fréquences supérieures importantes. Dans ce cas, les bulles oscillent en régime forcé.

La largeur du pic de décorrélation augmente avec la bande passante car un plus grand nombre de bulles sont excitées proche de leur résonance durant la transmission du chirp. Nous pouvons donc en conclure que la méthode est d'autant plus efficace que la bande passante est large. Toutefois, la bande passante maximale transmise reste imposée par le système et la sonde échographique. De plus, afin d'éviter le recouvrement fréquentiel et de distinguer les différentes composantes non linéaires, les bandes passantes traditionnellement utilisées en imagerie harmonique de contraste sont comprises entre 55 % et 60 %.

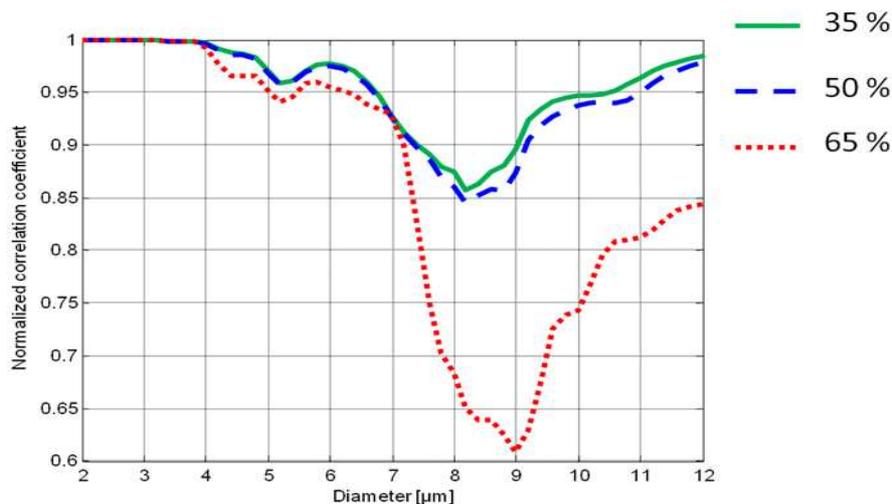


Figure 6.10 *Influence de la bande passante du signal d'excitation sur le coefficient de corrélation entre les réponses de bulles obtenues par simulation pour des chirps croissants et décroissants centrés à 1,7 MHz, à 10 kPa.*

### 6.4.3 Influence de la pression acoustique

Lorsque la pression acoustique est augmentée, une forte décorrélation dans la réponse des bulles en dessous de la résonance ( $6,2\ \mu\text{m}$ ) est observée (Fig. 6.11). Celle-ci peut être attribuée à un comportement non linéaire très important des petites bulles (diamètre entre  $3\ \mu\text{m}$  et  $5\ \mu\text{m}$ ). Durant le balayage fréquentiel du chirp, ces petites bulles (résonance autour de 3 MHz) se retrouvent excitées à la moitié de leur fréquence de résonance favorisant l'émission de 2<sup>nd</sup>

harmonique. Par ailleurs, nous pouvons noter que le niveau de décorrélation pour les bulles les plus larges reste indépendant de la pression appliquée. Par conséquent, nous pouvons supposer qu'une forte pression pourrait augmenter l'efficacité de la méthode. En effet, avec l'ajout de non linéarités, un plus grand nombre de bulles répondent différemment aux chirps UPF et DNF. Néanmoins, l'augmentation de la pression acoustique engendre la destruction des bulles et accentue la propagation non linéaire.

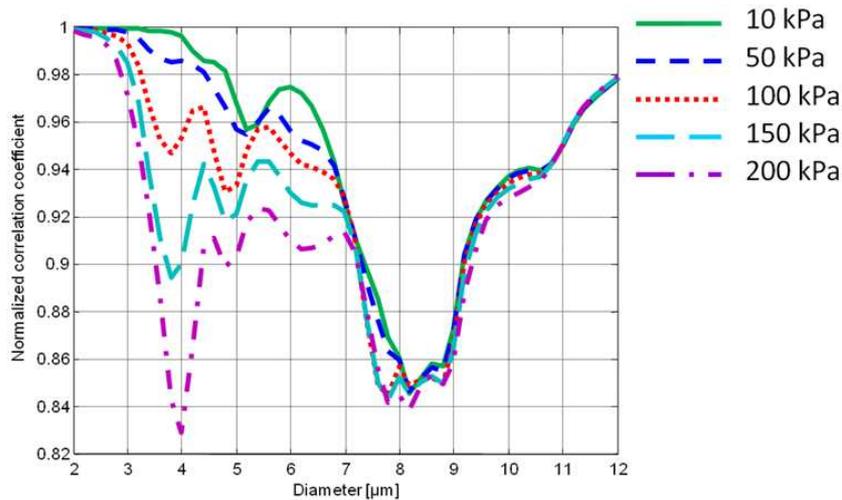


Figure 6.11 Influence de la pression acoustique sur le coefficient de corrélation entre les réponses de bulles obtenues par simulation pour des chirps croissants et décroissants, 50% de bande passante et centrés à 1,7 MHz.

## 6.5 Conclusions et perspectives

Au cours de cette étude, nous avons mis en évidence que les réponses des microbulles dépendent de la modulation fréquentielle des chirps. Ces différences s'expriment en termes d'amplitude et de durée d'oscillation. Nous avons montré que plusieurs paramètres d'excitation (fréquence, bande passante, amplitude) jouent un rôle prépondérant dans l'efficacité de la méthode.

La méthode de CR est basée sur le comportement résonant des microbulles. L'utilisation de chirps est un avantage pour l'imagerie harmonique de contraste car elle permet, grâce au balayage fréquentiel, d'exciter différentes bulles à leur résonance et donc d'augmenter leur réponse non linéaire.

Les résultats obtenus en variant la bande passante suggèrent qu'il serait intéressant d'analyser les réponses des bulles lorsque des chirps à modulation non linéaire sont transmis.

En effet, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un chirp construit sur une modulation fréquentielle lente en dessous et autour de la fréquence de résonance de la bulle puis d'une brusque variation au dessus la fréquence de résonance accentuerait d'avantage les différences. Dans ce cas, les bulles entrent rapidement en un régime forcé lorsque le chirp croissant est transmis alors que le régime de résonance s'installe plus durablement dans le cas du chirp décroissant.

Cependant, la complexité de la méthode réside dans l'implémentation de chirps dans un échographe. Des développements importants en termes de matériel (émetteurs analogiques, contrôle indépendant des émissions, ...) et de traitement (filtres de compression) sont nécessaires pour le fonctionnement optimal de la méthode.

Toutefois, la méthode de CR présente une propriété intéressante du fait qu'elle soit totalement compatible avec les autres méthodes d'imagerie de contraste traditionnelles (PI, PM). Nous pouvons donc nous attendre, en combinant les différentes séquences d'imagerie de contraste, à un effet cumulatif des gains de chaque méthode permettant ainsi d'améliorer la détection d'agents de contraste.



## Chapitre 7

# Etude comparative de séquences d'imagerie de contraste ultrasonore par retournement de « chirps »

### 7.1 Introduction

De part leur complexité d'implémentation, l'intégration de signaux codés destinés à l'imagerie non linéaire n'est que très récente. Leurs avantages résident principalement en l'augmentation significative du SNR et par conséquent l'amélioration de la profondeur de pénétration (Misaridis and Jensen 2005). Depuis quelques années, plusieurs groupes de recherche ont montré un intérêt croissant pour les signaux codés en les associant à de nouvelles méthodes d'imagerie harmonique. En 2004, Borsboom *et al.* ont étudié la génération de 2H pour des excitations de type chirp (Borsboom *et al.*, 2004). Dans le but d'extraire uniquement la composante 2H, les auteurs ont appliqué un filtre de compression centré à la fréquence  $2f_0$ . Les résultats ont montré une augmentation du SNR en mode harmonique de 10 dB tout en conservant la résolution axiale.

Dans le chapitre précédent, nous avons mis en évidence le potentiel de la méthode de retournement de chirps (CR) pour la détection d'agents de contraste. Cette méthode, basée sur le phénomène de résonance des bulles, engendre un rehaussement de la réponse des agents de contraste tout en la discriminant de celle des tissus. Théoriquement, cette méthode permet de bénéficier du gain en SNR apporté par l'utilisation de chirps tout en produisant un CTR élevé. Un autre intérêt du CR est qu'il peut être associé aux séquences standards d'imagerie de contraste.

Dans une précédente étude, Chetty *et al.* ont analysé l'emploi de chirps avec la méthode de PIPM (Chetty, Hajnal 2006) à partir de simulations de réponses de bulles. Leurs résultats montrent, en outre, que les chirps engendrent une faible augmentation du SNR de 1,7 dB comparé aux impulsions. Les auteurs démontrent ainsi que l'énergie supplémentaire transmise

par les chirps est préservée, induisant ainsi une augmentation de la réponse des bulles. Néanmoins, leur signal de compression, équivalent au chirp d'excitation, nécessite une optimisation puisque seul le signal fondamental est récupéré. Les composantes non linéaires des 2H, SH et autres harmoniques ne sont pas prises en compte dans leurs résultats. Les auteurs ont démontré également que l'amplitude des lobes secondaires est diminuée lorsque la méthode de retournement de chirps est utilisée.

L'utilisation de chirps pour l'imagerie harmonique des tissus a été étudiée par Song *et al.* (Song, Kim 2010). Dans cette analyse, l'amplitude des lobes secondaires après compression est mesurée pour trois méthodes d'imagerie : 2H, PI et PM. La meilleure suppression est obtenue quand les chirps sont associés à la méthode de PI. Dans une étude plus récente, Song *et al.* ont évalué l'utilisation de chirps à modulation non linéaire pour l'imagerie harmonique des tissus (Song, Chang 2011). La génération de lobes secondaires en fonction de la bande passante du signal d'excitation a été mesurée *in-vitro* pour des chirps linéaires et non linéaires puis comparée à la méthode PI standard. L'utilisation de chirps à modulation non linéaire démontre une excellente suppression des lobes secondaires sans dégradation du lobe principal.

En 2009, Shen *et al.* ont développé une méthode d'imagerie de contraste, appelée DBCS, basée sur l'émission de deux chirps centrés aux fréquences  $f_0$  et  $3f_0$  (Shen and Chiu 2009). Cette méthode permet, par interaction fréquentielle, de supprimer efficacement la réponse harmonique des tissus associée à la propagation non linéaire. Comparé à des impulsions gaussiennes, leurs résultats ont démontré une augmentation du SNR et du CTR de 6 dB et 3 dB respectivement. Toutefois, la méthode reste limitée par la bande passante de l'excitation puisque la modulation fréquentielle du chirp en  $3f_0$  doit être 3 fois plus grande que celle en  $f_0$ . Plus récemment, Shen *et al.* ont évalué cette méthode en utilisant des séquences basées sur le code de Golay (Shen and Shi 2011). Les auteurs concluent que la séquence de Golay 2 bits semble optimale, offrant un gain de 7,8 dB en SNR comparée aux impulsions conventionnelles, et évitant la formation de lobes secondaires.

Une autre méthode de détection d'agents de contraste à base de chirps hautes fréquences a été proposée par Li *et al.* (Li, Kuo 2010). Leur étude repose sur l'utilisation de chirps avec la méthode de modulation radiale (Bouakaz, Versluis 2007). Les bulles sont simultanément excitées par un chirp basse fréquence pour induire une modulation radiale et par un chirp de plus haute fréquence pour visualiser les différences dans leurs réponses. Leurs résultats ont montré une réponse importante des bulles à la somme et à la soustraction des deux fréquences

utilisées. En fonction de la pression incidente, cette méthode offre une augmentation du CTR en moyenne de 10 dB en comparaison à la méthode d'imagerie harmonique standard basée sur des impulsions courtes.

Malgré les résultats encourageants liés à l'utilisation de chirps, la majorité des études font références à des difficultés ou des limitations au niveau de la compression de l'écho (ex : lobes secondaires, suppression de composantes non linéaires, ...). Cette contrainte explique probablement le faible nombre de systèmes échographiques commercialisés disposant de module d'imagerie non linéaire à base de signaux codés. Dans ce chapitre, nous proposons d'étudier l'apport des chirps sur les séquences standards d'imagerie de contraste PI, PM et PIPM. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la combinaison de ces séquences avec la méthode de CR (Novell *et al.*, 2009). Dans un premier temps, les signaux émis par la plateforme échographique Multi X sont comparés pour chaque séquence. Ensuite, nous proposons une étude comparative *in-vitro* en termes de SNR et CTR de l'ensemble des séquences implémentées. Enfin, l'utilisation de chirps avec les sondes cMUTs est abordée et une évaluation *in-vivo* de la séquence optimale est présentée.

## 7.2 Matériel et méthodes

### 7.2.1 Principe de l'imagerie par retournement de chirps

Comme explicité dans le chapitre précédent, le principe de cette méthode s'appuie sur le phénomène de résonance qui permet à la microbulle d'osciller après la fin de l'excitation contrairement aux tissus. Cette différence entre le comportement de la bulle et des tissus peut être exploitée pour mieux détecter la présence d'agents de contraste. La fréquence centrale d'émission des chirps est un facteur important et elle doit se situer au dessus de la fréquence de résonance des bulles pour une application optimale. Le principe détaillé de la méthode est rappelé dans la Fig. 7.1. Un premier chirp dont la fréquence croît linéairement de  $f_{\min}$  à  $f_{\max}$  est émis dans le milieu (UPF). Un second chirp, identique au premier mais temporellement retourné, est transmis dans une ligne adjacente. La fréquence du second chirp retourné décroît linéairement de  $f_{\max}$  à  $f_{\min}$  (DNF). Les échos renvoyés sur les deux lignes sont ensuite récupérés et traités avec un filtre adaptatif. Cette étape est nécessaire pour retrouver une résolution axiale satisfaisante. Le filtre adaptatif de compression doit être choisi de sorte que les deux réponses (UPF et DNF) puissent être comparées directement. Finalement, les signaux compressés sont soustraits. Dans un milieu non résonant (tissus), le résultat de cette opération est nul alors que

dans un milieu résonant (microbulles), la soustraction des deux réponses donne un signal significatif engendré notamment par la présence de non linéarités.

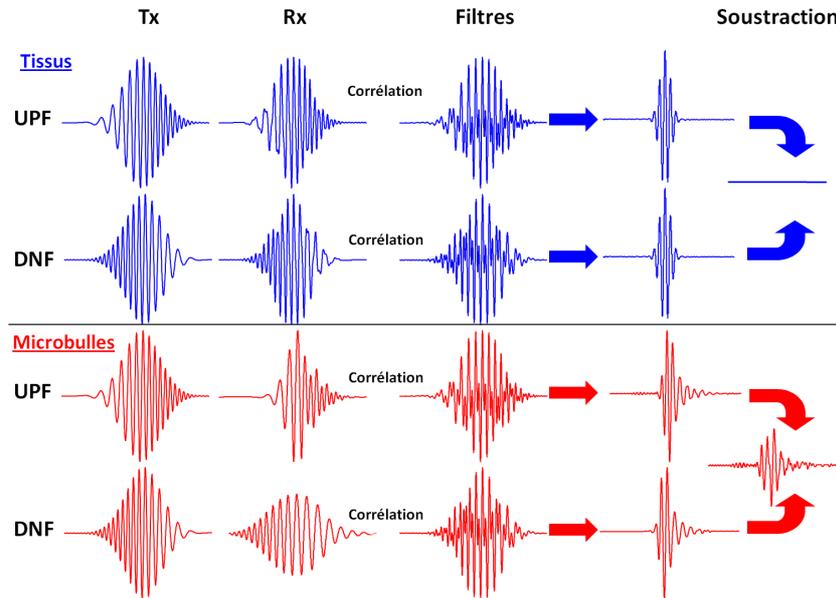


Figure 7.1 Schéma d'une séquence par retournement de chirps

## 7.2.2 Dispositifs expérimentaux

Dans cette étude, diverses combinaisons de séquences d'imagerie ont été implémentées pour évaluer leurs efficacités pour la détection d'agents de contraste. La première étape consiste à vérifier que les émetteurs de la plateforme échographique n'engendrent pas de déformation des signaux émis. Ensuite, l'ensemble des combinaisons est évalué en imagerie de contraste à l'aide d'un fantôme *in-vitro*. Enfin, une validation *in-vivo* de la méthode optimale est menée chez la brebis pour les sondes PZT et cMUT.

### 7.2.2.1 Mesures des signaux émis par le système

L'objectif de ces mesures est de s'assurer que les signaux transmis (UPF et DNF) ne sont pas affectés par la fonction de transfert du système. Dans un premier temps, des impulsions et des chirps gaussiens correspondant aux signaux des différentes méthodes implémentées ont été créés via Matlab puis transférés vers la plateforme échographique. Ensuite, les signaux issus du système à vide ont été visualisés sur un oscilloscope (Lecroy WR44Xi, Chestnut Ridge, NY) à l'aide d'une sonde haute impédance calibrée (Lecroy PP008, Chestnut Ridge, NY). Pour chaque méthode, les signaux résultants à la sortie de l'échographe ont été calculés dans le but d'observer les déformations engendrées par le système.

### 7.2.2.2 Mesures d'imagerie *in-vitro*

Deux sondes linéaires de type PZT et cMUT (Vermon SA, Tours, France) ont été utilisées lors de ces mesures. Les deux sondes ont les mêmes caractéristiques en termes de nombre d'éléments (128), de fréquence centrale (4 MHz), de pitch (305  $\mu\text{m}$ ) et d'élévation (8 mm). Les mesures ont été réalisées sur un fantôme Doppler (ATS Laboratories, Bridgeport, USA) composé d'un tube de 4 mm de diamètre dans lequel circulent les agents de contraste. Une solution de SonoVue<sup>®</sup> diluée au 1/2000 (Bracco Research, Geneva, Suisse) a été injectée dans un réservoir d'eau. Les agents de contraste sont ensuite mélangés à l'eau durant toute la manipulation à l'aide d'un agitateur magnétique. La solution est renouvelée pour chaque méthode d'imagerie.

### 7.2.2.3 Validation *in-vivo*

La détection d'agents de contraste par chirps a été évaluée *in-vivo* chez une brebis d'environ 40 kg. Préalablement, la brebis a subi un jeûne préopératoire complet de 24 heures pour la préparer à l'anesthésie. Celle-ci est réalisée par une injection intraveineuse (veine jugulaire) d'une association de barbituriques (thiopental, 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), additionnée d'atropine sulfate (20 mg) pour limiter la salivation. L'animal est ensuite relié à un dispositif d'anesthésie gazeuse (Isoflurane à 3% véhiculé par oxygène 100%). Ce dispositif est couplé à une assistance respiratoire disponible si nécessaire. Une injection d'antibiotiques (750 mg d'amoxicillin) est également réalisée afin d'éviter les infections. L'animal est placé en décubitus dorsal et le cou de l'animal est rasé. Un cathéter est placé dans une des veines jugulaires et l'échographie est réalisée sur la carotide contra-latérale. Pour l'imagerie de contraste, une solution de 2,5 mL de SonoVue<sup>®</sup> est injectée en bolus dans la jugulaire. A la fin de l'expérimentation, la sonde endotrachéale est retirée et la brebis est placée dans un box de réveil.

## 7.2.3 Paramètres d'excitation et d'imagerie

Dans un premier temps, les méthodes d'imagerie de contraste traditionnelles (PI, PM, PIPM) ont été évaluées sur la plateforme échographique. Les impulsions gaussiennes transmises sont exprimées dans l'équation (7.1). La fréquence d'excitation est choisie à 2,5 MHz pour rester dans la gamme de fréquences utilisées en échocardiographie ou en imagerie hépatique de contraste. Il est important de noter que cette fréquence est légèrement au dessus de la fréquence de résonance de la solution de contraste (entre 1 MHz et 2 MHz). Généralement en imagerie harmonique de contraste, la bande passante des impulsions est sélectionnée autour de

55% à -6 dB afin d'éviter le recouvrement fréquentiel entre les différentes composantes non linéaires.

$$x_p(t) = \exp\left(-\left(\frac{2\pi f_0 t}{2\pi}\right)^2\right) \sin(2\pi f_0 t) \quad (7.1)$$

avec  $f_0 = 2,5 e^6$  Hz.

Par la suite, les séquences d'excitation usuelles ont été combinées avec des chirps construits tels que leur bande passante (environ 55 %) ainsi que leur fréquence centrale d'excitation soient similaires aux impulsions gaussiennes suivant l'expression :

$$x_{cup}(t) = \exp\left(-\left(\frac{2\pi f_0 t}{8\pi}\right)^2\right) \sin(2\pi f_{up}(t) t) \quad (7.2)$$

où la variation linéaire de fréquence  $f_{up}(t)$  est égale à :

$$f_{up}(t) = f_0 + \frac{2e^6}{8e^{-6}} t \quad (7.3)$$

Pour un chirp linéaire croissant  $x_{cup}(t)$ , le signe dans l'expression (7.3) est positif. Le retourné temporel du chirp  $x_{cdn}(t)$  est obtenu simplement en inversant le signe du coefficient  $\delta$  (éq. 6.2) :

$$x_{cdn}(t) = \exp\left(-\left(\frac{2\pi f_0 t}{8\pi}\right)^2\right) \sin(2\pi f_{dn}(t) t) \quad (7.4)$$

où la variation linéaire de fréquence  $f_{dn}(t)$  est égale à :

$$f_{dn}(t) = f_0 - \frac{2e^6}{8e^{-6}} t \quad (7.5)$$

Le tableau 7.I résume les divers signaux transmis lors des séquences d'excitation implémentées dans l'échographe ouvert Multi X:

Méthodes	PI	PM	PIPIM	CPI	CPM	CPIPIM	CR	CRPI	CRPM	CRPIPIM
Lignes paires	$x_p$	$x_p$	$x_p$	$x_{cup}$	$x_{cup}$	$x_{cup}$	$x_{cup}$	$x_{cup}$	$x_{cup}$	$x_{cup}$
Lignes impaires	$-x_p$	$0,5 x_p$	$-0,5 x_p$	$-x_{cup}$	$0,5 x_{cup}$	$-0,5 x_{cup}$	$x_{cdn}$	$-x_{cdn}$	$0,5 x_{cdn}$	$-0,5 x_{cdn}$

Tableau 7.I Liste des signaux transmis pour l'ensemble des séquences évaluées

Les signaux temporels ainsi que leurs spectres respectifs sont représentés dans la Fig. 7.2. Pour la même amplitude d'excitation (signaux A et C), nous pouvons constater que le chirp transmet 6 dB d'énergie de plus que l'impulsion classique à 2,5 MHz. Pour comparer des excitations de même énergie, il suffit de multiplier l'amplitude de l'impulsion par 2 (Fig.7.2B). Dans notre étude, l'ensemble de séquences présenté dans le tableau 7.I a été évalué pour un MI constant de 0,22. Les méthodes utilisant des impulsions ont également été implémentées pour un MI de 0,44.

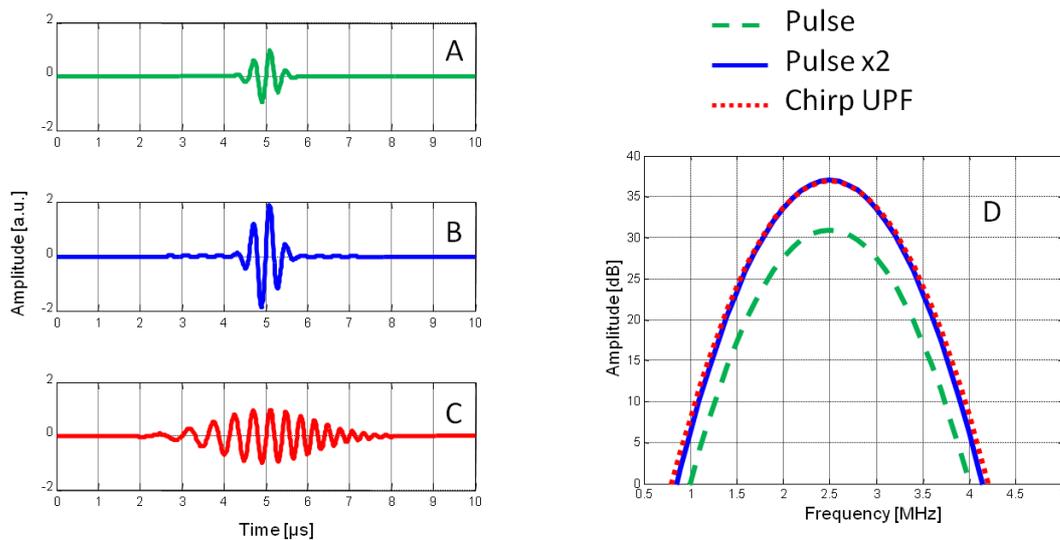


Figure 7.2 Comparaison des différents signaux d'excitation transmis

#### 7.2.4 Filtre de compression pour l'imagerie non linéaire

La compression de chirps est essentiellement utilisée aujourd'hui dans les systèmes radars afin d'extraire un signal d'un bruit ou encore détecter deux échos très proches (Carpentier 1977). Dans ces cas, le terme de filtrage « adaptatif » est utilisé car le filtre de compression est spécifiquement créé pour récupérer le maximum d'informations de l'écho réfléchi. Dans le cas particulier du chirp, la compression du signal est liée au temps d'excitation et à la modulation fréquentielle (Faulconbridge 2002, Misaridis 2001). La Figure 7.3 présente un chirp à modulation fréquentielle linéaire contenu dans une enveloppe rectangulaire. De ce signal, nous pouvons extraire deux paramètres importants : la durée d'impulsion  $T$  (Fig. 7.3A) et la modulation fréquentielle  $\Delta f = f_{\max} - f_{\min}$  correspondant à la différence entre la fréquence minimale et la fréquence maximale contenues dans le chirp (Fig. 7.3B). Généralement, dans les systèmes radars, l'étape de compression consiste en une opération de corrélation (éq. 6.5) entre le signal reçu et le signal transmis. Le filtre de compression est alors identique au signal

d'excitation et la compression revient donc simplement à rechercher la corrélation entre le signal transmis et le signal reçu. Dans le cas d'un chirp à enveloppe rectangulaire, comme présenté Fig. 7.3A, la corrélation du signal avec lui-même résulte en un sinus cardinal ( $\text{sinc}(x) = \sin(x)/x$ ) illustré dans la Fig. 7.3C. Il est important de noter que la largeur et l'amplitude du lobe principal du sinc dépendent de la durée de l'impulsion et de la modulation fréquentielle du chirp. Ainsi, la largeur à mi-hauteur  $\tau$  du sinc est inversement proportionnelle à la modulation fréquentielle (éq. 7.6), et son amplitude est égale à la racine carrée du produit de la bande fréquentielle et du temps d'excitation  $T$ .

$$\tau = \frac{1}{\Delta f} \quad (7.6)$$

En traitement du signal, les différents calculs sont plus fréquemment exprimés en terme de puissance que d'amplitude, c'est pourquoi le facteur de compression est alors défini tel que :

$$\text{Facteur de compression} = \Delta f \times T \quad (7.7)$$

avec  $\Delta f$ , la modulation fréquentielle, en Hz et  $T$ , le temps d'excitation, en s.

La largeur du signal après compression dépend donc de la modulation fréquentielle du chirp transmis. La résolution axiale de l'image  $\Delta R$  sera donc liée à ce paramètre telle que :

$$\Delta R = \frac{c\tau}{2} = \frac{c}{2\Delta f} \quad (7.8)$$

La résolution axiale est définie comme la distance minimale permettant de séparer deux cibles le long du faisceau ultrasonore. Si le temps séparant deux objets est supérieur à la durée d'impulsion  $\tau$  alors il est possible de distinguer les échos de deux objets très proches. Dans les systèmes radars comme en échographie, il est nécessaire de considérer le temps aller et le temps retour de l'onde, c'est pourquoi le facteur  $1/2$  intervient dans l'éq. (7.8). Selon cette équation, plus la variation fréquentielle sera importante, meilleure sera la résolution obtenue après compression. En imagerie médicale, la modulation fréquentielle reste fortement limitée par la bande passante de la sonde ultrasonore.

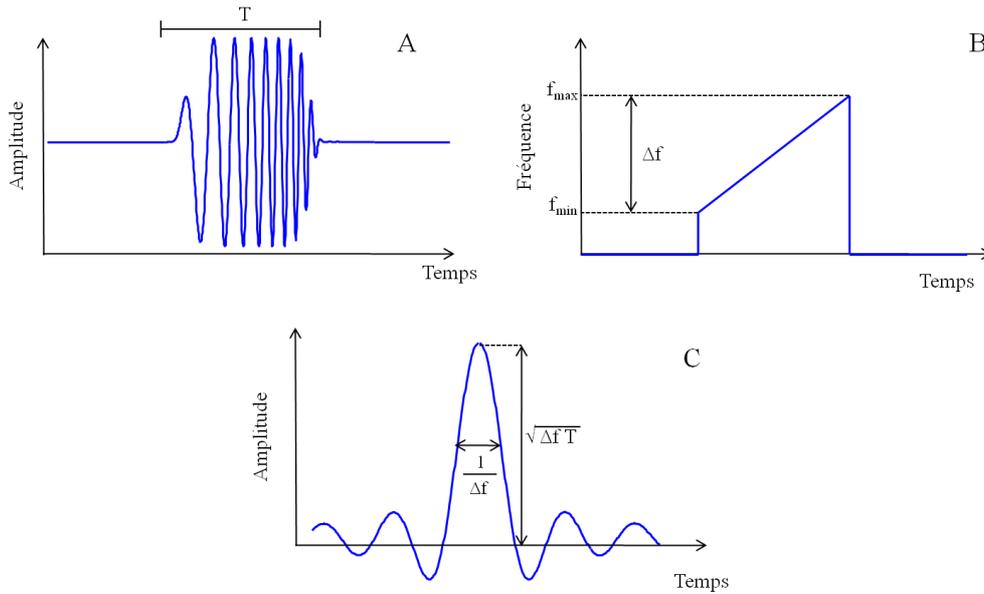


Figure 7.3 Compression d'un chirp à enveloppe rectangulaire de temps  $T$  (A) et de modulation fréquentielle  $B$  (B). Le signal obtenu par corrélation et ses caractéristiques sont présentés en (C).

Pour notre application, il est nécessaire de prendre en compte les différentes composantes fréquentielles contenues dans le signal reçu. En effet, en plus de la fréquence fondamentale d'excitation, l'écho mesuré est constitué également de plusieurs composantes fréquentielles non linéaires. Généralement, seul le second harmonique, engendré par la propagation non linéaire dans le milieu ou la réponse asymétrique des microbulles, est mesurable. Par conséquent, afin de récupérer l'ensemble des composantes, le filtre de compression est construit à partir du signal d'excitation (chirp autour de la fréquence fondamentale  $f_0$ ) et d'un chirp centré à la fréquence harmonique ( $2f_0$ ). Le filtre de compression  $H(t)$  utilisé dans le cas du chirp croissant dans notre étude est présenté dans l'éq. (7.9). Le filtre se compose de la somme de deux chirps centrés aux fréquences fondamentale et harmonique et apodisés par des fenêtres gaussiennes. Il est important de noter que la variation fréquentielle du chirp harmonique (éq. 7.10) est similaire à celle du chirp fondamental ( $\delta$  constant). Cette égalité est nécessaire afin de garantir la même résolution après compression entre la composante fondamentale et harmonique (éq. 7.8) et ainsi éviter des artefacts de recouvrement temporel.

$$H(t) = \exp\left(-\left(\frac{2\pi f_0 t}{8\pi}\right)^2\right) \sin(2\pi f_{up}(t) t) + \exp\left(-\left(\frac{2\pi f_0 t}{8\pi}\right)^2\right) \sin(2\pi f_2(t) t) \quad (7.9)$$

$$f_2(t) = 2f_0 + \frac{2e^6}{8e^{-6}} t \quad (7.10)$$

Dans le cas du chirp décroissant, le filtre de compression correspond au retourné temporel de  $H(t)$  (le signe de  $\delta$  est inversé).

## 7.3 Résultats et discussion

### 7.3.1 Comparaison des signaux émis par le système

La Figure 7.4 montre les signaux d'excitation émis par la plateforme échographique Multi X pour trois méthodes d'imagerie : PIPM (Fig. 7.4A), CR (Fig. 7.4C), CRPM (Fig. 7.4F). Pour chaque méthode, le signal transmis dans le premier tir apparaît en bleu alors que le second tir est affiché en vert. Le signal résultant est ensuite reconstruit en appliquant les opérations adaptées pour chaque séquence (Tableau 7.I) de sorte que la réponse linéaire résultante soit nulle. Par exemple, dans le cas d'une séquence PIPM, le second tir est multiplié par 2 puis additionné au premier. Toutefois, une étape de compression est réalisée au préalable pour les techniques d'excitation basées sur des chirps. Le résultat après compression pour chaque tir est illustré pour les séquences de CR (Fig. 7.4D) et CRPM (Fig. 7.4G). Les signaux résultants après application des méthodes sont présentés dans les cas du PIPM (Fig. 7.4B), CR (Fig. 7.4E) et CRPM (Fig. 7.4H). Ces résultats montrent que les signaux obtenus après application des traitements correspondants sont considérablement réduits et proches du niveau du bruit. Nous pouvons également constater que, suite à la compression des chirps, il est possible de comparer directement un chirp croissant et décroissant (Fig. 7.4D). La réduction des signaux résultants pour l'ensemble des séquences implémentées est présentée dans le tableau 7.II. Cette réduction est calculée en comparant l'amplitude du signal résultant avec celle du signal émis ou, dans le cas des chirps, avec celle du signal compressé. Les résultats obtenus démontrent que l'ensemble des méthodes permettent une réduction du signal résultant de plus de 20 dB. Toutefois, pour une application optimale des séquences d'imagerie, le signal résultant doit être réduit d'environ 40 dB (échographe standard). Ces mesures mettent en évidence une des limitations de notre système échographique (échantillonnage, convertisseur Numérique/Analogique, amplification, niveau de bruit) qui ne permet pas une transmission des signaux parfaitement linéaire. L'efficacité des différentes séquences d'imagerie de contraste implémentées sera donc limitée par la suppression incomplète des signaux d'excitation. De plus, nous pouvons noter que la réduction est plus importante lors de l'utilisation de chirp. Ce résultat peut s'expliquer en partie par l'étape de compression qui permet d'améliorer sensiblement le SNR et, par conséquent, limiter l'influence du bruit sur la mesure.

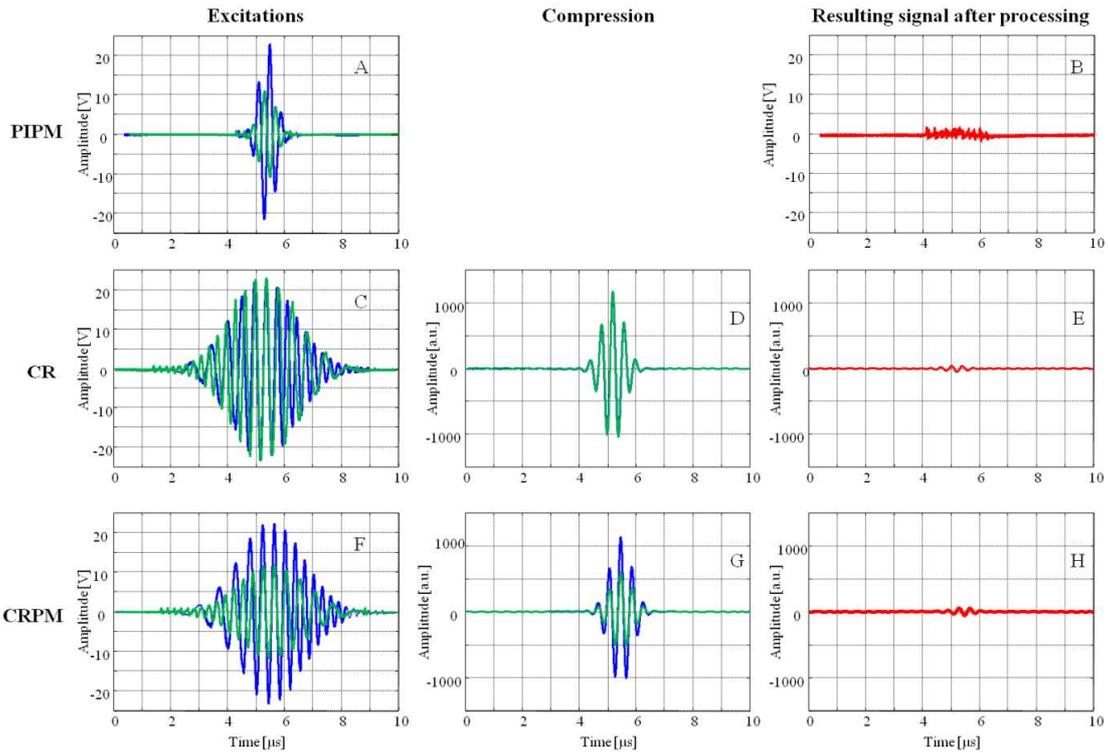


Figure 7.4 Signaux émis par la plateforme échographique pour trois méthodes d'imagerie : PIPM (A), CR (C), CRPM (F). Les signaux compressés pour les chirps et les signaux résultants sont présentés respectivement dans la colonne du milieu et celle de droite.

Méthodes	PI	PM	PIPM	CPI	CPM	CPIPM	CR	CRPI	CRPM	CRPIPM
Reduction du signal résultant (dB)	-24	-21	-22	-27	-26	-26	-28	-26	-26	-26

Tableau 7.II Réduction des différents signaux résultants pour chaque méthode à partir des signaux émis par la plateforme échographique

### 7.3.2 Résolution axiale et lobes secondaires

L'utilisation de chirps permet l'émission de longs trains d'onde sans dégrader la résolution axiale. Le gain en résolution axiale après compression dépend de la modulation fréquentielle du chirp (paragraphe 7.2.4) et peut être déterminé théoriquement à partir de l'éq. (7.8). Pour une variation fréquentielle de 1 MHz, la résolution est égale à 0,75 mm. La Figure 7.5A représente l'enveloppe mesurée en fonction du temps pour une impulsion (courbe bleue) et un chirp croissant après compression (courbe verte). Les deux signaux d'excitation ont chacun 55 % de bande passante à -6 dB. La modulation fréquentielle du chirp est proche de 1 MHz. Dans notre cas, nous pouvons observer que l'enveloppe temporelle après compression reste plus large pour

le chirp que pour l'impulsion. Nous pouvons donc en conclure que la résolution axiale sera légèrement dégradée lorsque des chirps seront transmis. A -6 dB, l'enveloppe est 22% plus large dans le cas du chirp ce qui correspond à une résolution axiale de 1,05 mm. La mesure expérimentale est supérieure à la valeur théorique car le signal transmis est apodisé par une enveloppe gaussienne. Ce type d'apodisation diminue la bande passante du chirp et détériore la résolution axiale de l'image. L'enveloppe gaussienne est aussi utilisée pour réduire les effets indésirables de la compression. En effet, la compression de chirp peut engendrer l'apparition d'artéfacts tels que les lobes secondaires. Ces artéfacts détériorent la qualité de l'image en ajoutant des échos autour de la réponse de la cible. La forme du chirp joue un rôle prépondérant dans la génération de ces lobes. La Figure 7.5B montre l'enveloppe des signaux après compression pour deux chirps apodisés par une fenêtre rectangulaire (courbe bleue) et une fenêtre gaussienne (courbe verte). Pour le chirp à enveloppe rectangulaire, nous pouvons distinguer plusieurs lobes après compression (principal, secondaires, ...). Les lobes secondaires, entourant le lobe principal, sont seulement 30 dB en dessous de celui-ci. L'enveloppe gaussienne réduit considérablement le niveau des lobes secondaires jusqu'à -60 dB, les rendant non visibles sur une image échographique standard (dynamique de 40 dB).

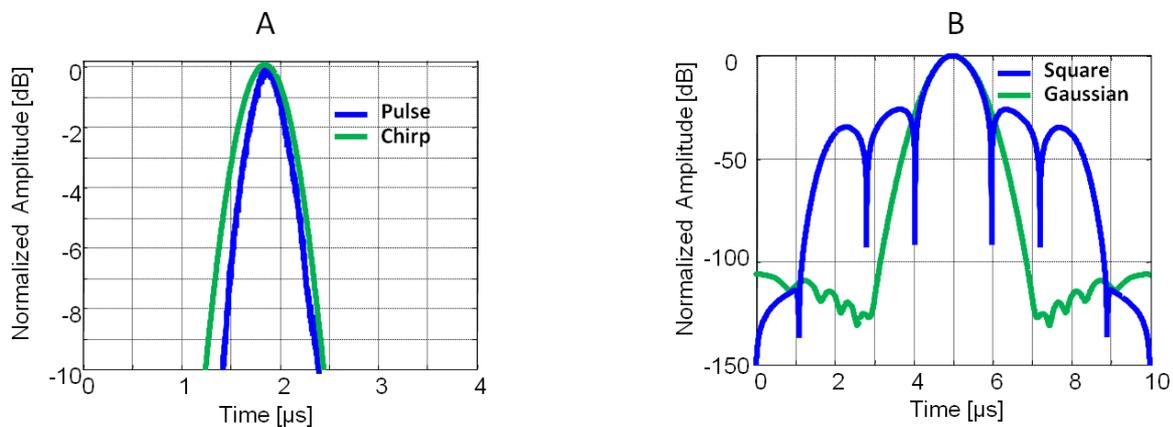


Figure 7.5 *Comparaison des résolutions axiales mesurées pour une impulsion (55% de bande passante) et un chirp (55 % de bande passante) après compression, centrés à 2.5 MHz (A). Comparaison des lobes secondaires mesurés après compression pour des chirps 8 cycles à enveloppe rectangulaire et enveloppe gaussienne (B).*

### 7.3.3 Etude comparative des différentes méthodes d'imagerie de contraste

#### 7.3.3.1 Evaluation *in-vitro*

Les séquences d'imagerie de contraste ont été comparées *in-vitro* à partir d'images d'un tube dans lequel circule une solution de SonoVue®. Le tube est contenu dans un milieu dont les

propriétés sont similaires à celles des tissus. En sélectionnant une région d'intérêt sur l'image, il est possible de déterminer de manière récurrente l'évolution du SNR et du CTR. Les images présentées sur la Fig. 7.6 ont été réalisées avec un index mécanique de 0,22 et affichées avec une dynamique de 40 dB. Sur chaque image, il est possible de distinguer facilement le flux d'agents de contraste par rapport aux tissus. Cependant, dans le cas de l'imagerie par modulation d'amplitude (PM), nous pouvons constater que le niveau de bruit est très important. Le SNR (31 dB) ne permet pas d'observer distinctement la réponse tissulaire contenue dans le bruit. Lorsque la même séquence est transmise en utilisant des chirps (CPM), le SNR est alors augmenté de 10 dB et le CTR de plus de 2 dB. Les chirps permettent donc d'extraire le signal du bruit et ainsi de visualiser plus d'informations (ici la réponse des tissus devient visible). Nous pouvons également noter une légère dégradation de la résolution de l'image causée principalement par l'utilisation d'une enveloppe gaussienne dans la transmission des chirps. La résolution axiale de l'image peut être augmentée en transmettant un plus grand nombre de cycles (variation fréquentielle plus grande) mais ceci est au détriment de la durée de vie de la sonde. En effet, les sondes standards d'imagerie ne sont pas conçues pour transmettre des signaux d'excitation trop longs (supérieurs à 10  $\mu$ s) qui risquent de détériorer les matériaux (risque de dépolarisation pour PZT, claquage de membrane pour cMUT, ...).

Visuellement, l'imagerie par retournement de chirps (CR) est comparable à la modulation d'amplitude avec chirps (CPM). Avec cette séquence, le SNR et le CTR sont augmentés respectivement de 1,9 dB et 0,8 dB. Ces résultats démontrent que la méthode présentée dans le chapitre 6 est performante pour la détection de microbulles et semble équivalente à une séquence d'imagerie de contraste traditionnelle. De plus, cette technique présente l'avantage de pouvoir être combinée avec d'autres séquences d'imagerie. Nous pouvons nous attendre alors à un effet cumulatif des méthodes permettant un rehaussement de la réponse des microbulles par rapport aux tissus. L'image par combinaison de retournement de chirps avec modulation d'amplitude (CRPM) est présentée dans la Fig. 7.6. Nous observons une augmentation significative de 4 dB en termes de SNR et de CTR. Ces augmentations peuvent être attribuées à une meilleure détection des agents de contraste car le même protocole (concentration de bulles, FR, temps après injection) est appliqué pour chaque image. De plus, les résultats présentés tableau 7.II montrent que les déformations des signaux liées à la plateforme échographique sont équivalentes entre CR et CRPM. Par conséquent, l'augmentation en SNR ne peut être attribuée à une mauvaise soustraction lors de l'application de la méthode.

MI= 0.22

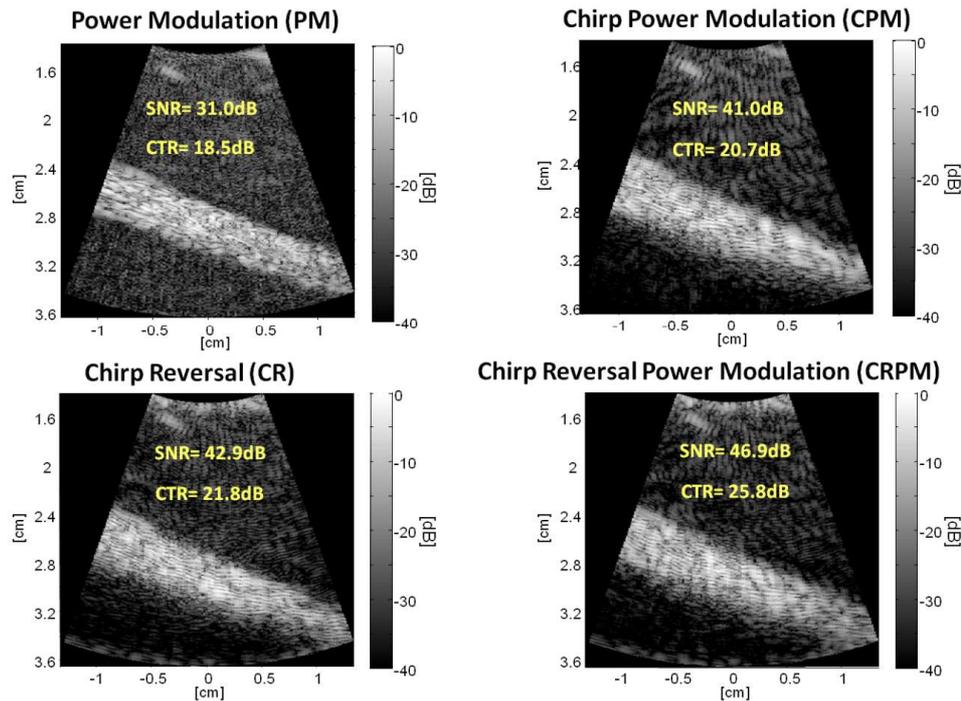


Figure 7.6 Comparaison de différentes méthodes d'imagerie de contraste in-vitro pour un MI de 0,22.

### 7.3.3.2 Synthèse des mesures de SNR et CTR

Les SNR et CTR ont été calculés à partir des régions d'intérêt de 5 acquisitions différentes pour chaque séquence. Les résultats sont synthétisés dans les deux graphiques Fig. 7.7. Les mêmes séquences d'excitation (PI, PM, PIPM) ont été transmises avec des impulsions (barres bleues), des chirps (barres vertes) et en combinaison avec la méthode de CR (barres rouges). Dans nos conditions expérimentales, nous avons mesuré un SNR compris entre 30 dB et 32 dB pour l'ensemble des séquences standards basées sur des impulsions. L'emploi de chirps avec ces mêmes séquences induit une augmentation moyenne du SNR de 10 dB. La combinaison des séquences standards avec la méthode de retournement de chirps accroît encore le SNR de 3 dB. Le meilleur SNR est obtenu pour la combinaison CRPM avec une amélioration de plus de 15 dB par rapport aux séquences à base d'impulsions. Parallèlement, l'utilisation de chirps n'engendre pas d'augmentation significative du CTR excepté pour la méthode de CRPM où il augmente de 3 dB. Ces résultats expérimentaux montrent que l'utilisation de chirps permet de mieux identifier et extraire les réponses des bulles de celles des tissus. La compression de chirps accroît la sensibilité des séquences d'imagerie (augmentation du SNR) permettant ainsi une meilleure détection du signal. Par ailleurs, le CTR reste globalement constant pour l'ensemble des méthodes. Nous pouvons donc en conclure que l'emploi de chirps n'influence

pas le CTR. Toutefois, la transmission de signaux d'excitation plus longs pourrait suggérer que la réponse non linéaire des bulles serait favorisée par rapport à celle des tissus (Borsboom, Bouakaz 2009). Cependant, l'enveloppe gaussienne du signal d'excitation restreint ce phénomène. Même si l'énergie transmise est plus importante, la variation progressive de la pression incidente induite par l'enveloppe tout au long du chirp limite les oscillations non linéaires de la bulle. De plus, nous savons que la transmission de signaux plus longs favorise essentiellement la réponse SH de la bulle (Biagi, Breschi 2006). Or, ces mesures ont été réalisées à partir d'une sonde standard PZT 4 MHz ne permettant pas de mesurer convenablement les fréquences SH. Nous pouvons donc penser que la variation du niveau de SH n'est logiquement pas prise en considération dans ces résultats.

Comme observé dans la Fig. 7.6, la méthode de retournement de chirps offre, dans nos conditions, un CTR équivalent aux autres séquences standards d'imagerie de contraste. Par conséquent, la méthode de CR se présente comme une alternative intéressante aux méthodes non linéaires traditionnelles permettant une meilleure détection de l'écho de contraste tout en discriminant la réponse des tissus. La méthode de CRPM tire avantage des deux méthodes en cumulant les différents effets non linéaires. La méthode de CR est basée sur le phénomène de résonance de la bulle (chapitre 6.3) alors que la PM engendre des oscillations asymétriques provoquées par les variations de pression acoustique (chapitre 1). Ces effets non linéaires, propres au comportement des microbulles, accentuent la réponse des agents de contraste par rapport à celle des tissus.

Contrairement aux méthodes de PM ou CR, la PI n'induit pas d'effet non linéaire supplémentaire. En effet, les niveaux d'harmoniques mesurés dans chacune des réponses de bulles à deux impulsions en opposition de phase sont généralement équivalents. La méthode de PI a pour but de renforcer la visualisation de la réponse harmonique des bulles au détriment de leur réponse fondamentale sans générer pour autant plus de non linéarités. Dans nos résultats, aucun effet cumulatif sur le CTR n'est observé pour la combinaison des méthodes CR et PI. Nous pouvons supposer qu'une plus grande partie de la réponse fondamentale des bulles est supprimée par PI diminuant par la même occasion l'efficacité de la méthode CR. L'incompatibilité de ces deux méthodes est confirmée par le CTR mesuré par CRPIPM qui est inférieur de 3 dB à celui obtenu avec la seule combinaison CRPM.

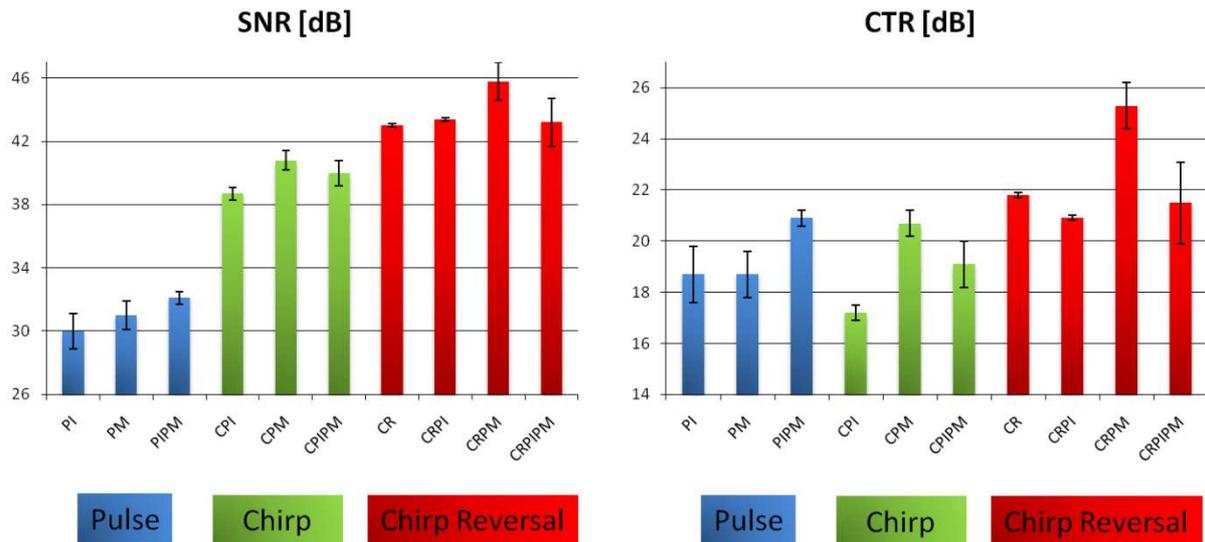


Figure 7.7 Mesures du SNR et du CTR sur 5 acquisitions en fonction de la méthode d'imagerie implémentée.

Un des avantages des chirps est qu'ils permettent de transmettre la même énergie que des impulsions à des pressions (MI) plus faibles. Ceci a pour conséquence de limiter la propagation non linéaire. Dans cette étude, nous avons également mesuré l'apport des chirps par rapport à des impulsions standards (2 cycles) de même énergie. Pour cela, les impulsions sont transmises pour un  $MI = 0,44$  soit deux fois plus grand (Fig. 7.2). Pour l'ensemble des séquences, les chirps ont permis un gain en SNR de 7 dB alors que le CTR est augmenté du 3 dB. L'augmentation du SNR est essentiellement attribuée à la compression qui permet d'extraire plus d'informations provenant des échos. Le gain en CTR peut s'expliquer par une diminution de la propagation non linéaire engendrée par l'utilisation d'une plus faible pression incidente (Borsboom, Chin 2005).

### 7.3.3.3 Analyses fréquentielles

Afin de mieux comprendre les différences entre les diverses approches, nous proposons dans cette section d'analyser les réponses fréquentielles des signaux mesurés. La Figure 7.8 présente des exemples de réponses fréquentielles obtenues après compression pour les séquences d'imagerie de CPM, CR et CRPM. Ces spectres sont calculés à partir de régions d'intérêt sélectionnées dans les images présentées Fig. 7.6 pour les tissus (colonne de gauche) et les agents de contraste (colonne de droite). Pour les trois séquences, la réponse fréquentielle aux chirps UPF est représentée en trait plein alors que la réponse résultante après reconstruction de la séquence apparaît en pointillés. L'ensemble des résultats montrent une réduction

importante de la composante fondamentale dans les tissus. Néanmoins, il est important de noter que pour chaque séquence, cette suppression linéaire reste limitée par les signaux transmis par la plateforme échographique qui influe légèrement sur la forme du signal émis (Tableau 7.II).

Après application de la méthode de CPM, une réduction de 15 dB de la composante fondamentale est observée dans les tissus (Fig. 7.8A). Cependant, dans le cas de la réponse des microbulles, la réduction de la composante fondamentale n'est que de 3 dB (Fig. 7.8B). Ceci s'explique par la réponse fondamentale des bulles qui ne croît pas linéairement avec la pression acoustique. En effet, l'augmentation de la pression acoustique entre les deux excitations induit de plus fortes oscillations non linéaires et génère de nouvelles composantes harmoniques. La génération de ces harmoniques induit une perte d'énergie à la fréquence fondamentale. Il résulte donc de la soustraction des deux réponses une composante fondamentale, appelée fondamentale non linéaire (Averkiou 2000). Nous pouvons également noter que la composante 2H est augmentée d'environ 5 dB.

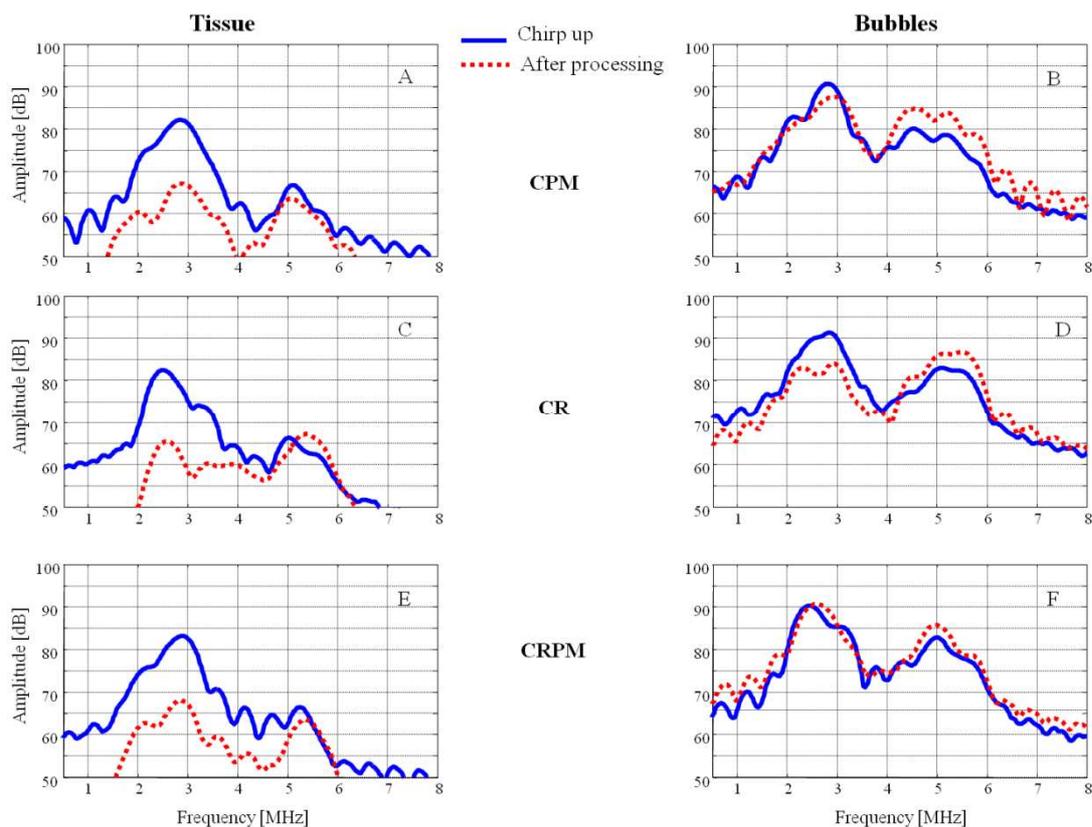


Figure 7.8 Réponses fréquentielles après compression dans les tissus (à gauche) et les agents de contraste (à droite) pour trois techniques d'imagerie (CPM, CR, CRPM). Pour l'ensemble des cas, la courbe solide correspond à la réponse du chirp UPF et les pointillés à la réponse après application de la méthode de détection.

Dans le cas de la méthode de CR, la Fig. 7.8C montre une réduction de 17 dB de la composante fondamentale dans les tissus. Cette suppression linéaire est du même ordre que les méthodes traditionnelles d'imagerie de contraste. La composante fondamentale est réduite de 8 dB (Fig. 7.8D) alors que le 2H croît de 5 dB pour les microbulles. La combinaison des deux séquences (CR+PM) engendre une réduction de 15 dB de la composante fondamentale dans les tissus (Fig. 7.8E) alors qu'elle est conservée pour les microbulles (Fig. 7.8F). Cette composante n'est pas totalement éliminée en raison de l'accumulation d'effets non linéaires par les deux méthodes à cette fréquence. Par ailleurs, le niveau du 2H est augmenté de 4 dB dans la réponse des microbulles. Ces résultats engendrent un rehaussement significatif de l'écho des bulles par rapport aux tissus et favorisent par conséquent leur détection.

Dans le cas de la méthode CR, la suppression partielle de la composante fondamentale pour les agents de contraste s'explique par une réponse fréquentielle différente entre les deux chirps autour de la fréquence d'excitation. Pour illustrer cette différence, l'analyse spectrale des réponses aux chirps UPF et DNF est présentée dans la Fig. 7.9 pour une bulle de BR-14<sup>®</sup> d'un diamètre de 5,1  $\mu\text{m}$ . Ces spectres sont obtenus à partir de mesures optiques effectuées avec la caméra Brandaris et dont la représentation temporelle est donnée dans le chapitre précédent (Fig. 6.4B). Dans cet exemple, les chirps d'excitation sont centrés à 2,5 MHz, soit légèrement au dessus de la fréquence de résonance de la bulle, estimée à 2 MHz.

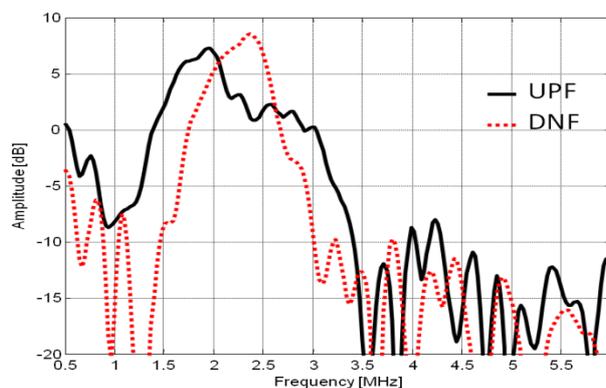


Figure 7.9 Spectres des réponses aux chirps UPF et DNF pour une bulle de BR-14<sup>®</sup> d'un diamètre de 5,1  $\mu\text{m}$  à 120 kPa. Les mesures optiques ont été effectuées avec la caméra Brandaris.

Les courbes obtenues démontrent que la réponse fréquentielle au chirp UPF est plus large bande que la réponse au chirp DNF. Dans le cas UPF, la bulle est d'abord excitée proche de sa résonance puis oscille suivant l'excitation à des fréquences plus élevées alors que pour le DNF,

la bulle répond plus librement proche de sa fréquence de résonance. Ces résultats démontrent une différence importante dans la réponse fondamentale entre UPF et DNF. Nous pouvons donc supposer que les réponses entre UPF et DNF se différencient principalement autour de la composante fondamentale. D'autre part, à 120 kPa (oscillations non linéaires faibles), l'étude de la composante harmonique est limitée par la sensibilité de la caméra Brandaris et la fréquence d'échantillonnage (13,82 MHz) qui ne permettent pas de mesurer correctement cette composante.

### 7.3.4 Cinétique de destruction des agents de contraste

Une des conséquences de l'emploi de chirps comme signal d'excitation est l'augmentation de l'énergie transmise par la sonde dans le milieu. La transmission de signaux plus longs peut induire une destruction des bulles au cours d'un examen échographique. Sous la pression acoustique, les bulles oscillent plus longtemps ce qui favorise par la même occasion leur destruction. Dans cette section, la réponse des bulles a été mesurée au cours du temps pour les séquences d'imagerie PM et CRPM dans le but de comparer les cinétiques de destruction avec des impulsions et des chirps. Pour les deux séquences d'imagerie, le même protocole a été appliqué. Une solution de SonoVue® diluée au 1/2000<sup>ème</sup> dans de l'eau circule dans un flux fermé à une vitesse de 100 mL/min. La sonde échographique est positionnée de façon à insonifier et imager la même région d'intérêt pendant plusieurs minutes avec une cadence de 8 images par seconde et un index mécanique de 0,22. L'acquisition des images est effectuée toutes les 15 secondes et le SNR est calculé après reconstruction de chaque séquence en fonction du temps.

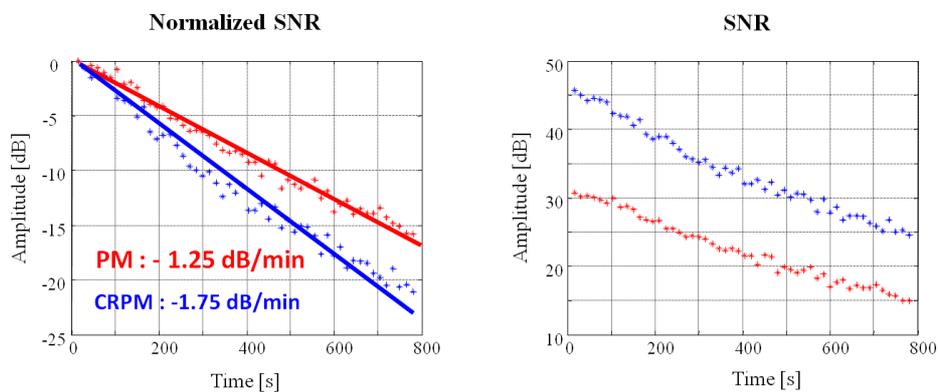


Figure 7.10 Mesures de la réponse des bulles en fonction du temps dans le cas d'excitations par modulation d'amplitude pour des impulsions (rouge) et combinés au retournement de chirps (bleu).

Pour la séquence impulsionnelle (PM), une diminution moyenne de la réponse des bulles de 1,25 dB/min a été observée (Fig. 7.10 gauche). La cinétique de destruction est logiquement plus importante lorsque des chirps sont utilisés avec une perte d'environ 1,75 dB/min. Cependant, la réponse des bulles reste supérieure pour la séquence CRPM même après plusieurs minutes (Fig. 7.10 droite). Par exemple, après 5 min, la méthode de CRPM offre un meilleur SNR (+11 dB que celui obtenu avec la séquence PM). Nous pouvons donc conclure que même si la destruction des bulles est plus importante lorsque des chirps sont transmis, l'imagerie par chirps reste plus sensible car elle fournit une augmentation importante du SNR.

### 7.3.5 Evaluation de la méthode CRPM avec la sonde cMUT

Nous avons démontré avec les résultats précédents l'efficacité de la méthode de CRPM pour la détection d'agents de contraste avec une sonde traditionnelle piézoélectrique. Nous proposons dans cette section d'évaluer les apports de la technologie cMUT. Pour cela, des images de contraste *in-vitro* ont été réalisées avec des sondes cMUT et PZT ayant les mêmes caractéristiques. Cependant, étant donné le comportement non linéaire du transducteur cMUT (chapitre 3), il a été nécessaire dans un premier temps d'appliquer les méthodes de compensation décrites précédemment.

#### 7.3.5.1 Compensation de la non linéarité du cMUT pour un chirp

La pression acoustique générée par la sonde cMUT a été mesurée à 5 mm du transducteur à l'aide d'un hydrophone. Le protocole de mesure est identique à celui décrit dans la section « hydrophone measurements » de l'article présenté dans le chapitre 4. La tension d'excitation  $v_{ac} = 40 V_{pp}$  et la tension de polarisation  $V_{dc} = 80 V$  ont été choisies de sorte que l'index mécanique mesuré à la focale (28 mm) soit de 0,25. Le signal mesuré en sortie du cMUT est représenté Fig. 7.11A. Nous observons des distorsions non linéaires tout au long du chirp. Pour cette excitation, le rapport des tensions  $v_{ac}/V_{dc}$  est égal à 0,5. Ce rapport étant relativement faible, l'harmonique généré par le cMUT reste bien inférieure au niveau du fondamental (Fig. 3.3). Le niveau du 2H mesuré dans ces conditions est approximativement 16 dB en dessous (Fig. 7.11E). De plus, nous pouvons observer Fig. 7.11E que l'harmonique généré par le cMUT est relativement large bande avec des fréquences allant de 4 MHz à 9 MHz. Etant donné la bande passante du signal d'excitation (approximativement 55% à -6 dB), cette composante harmonique ne peut correspondre au 2H seul. Nous pouvons donc supposer qu'une composante 3H est également présente.

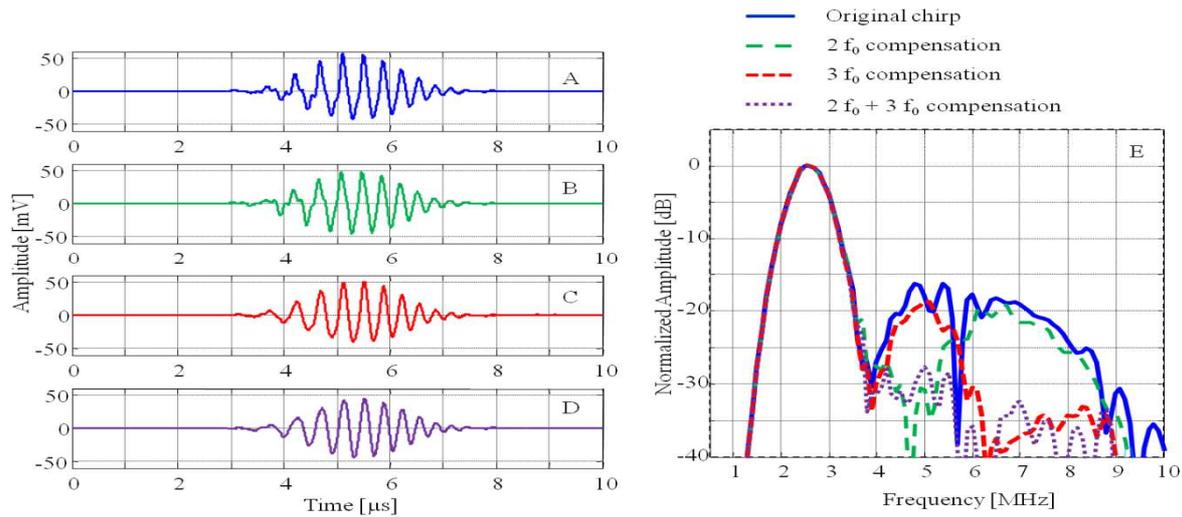


Figure 7.11 Mesures hydrophones des signaux émis à la sortie de la sonde cMUT pour un chirp original (A), après compensation linéaire (B), après compensation non linéaire (C) et après combinaison des deux compensations (D). Les spectres fréquentiels correspondants sont montrés dans le panneau (E).

Des composantes en  $2f_0$  et  $3f_0$  ont été ajoutées au signal d'excitation dans le but de supprimer les composantes non linéaires (chapitre 3). Les composantes additionnées ont été transmises avec la même bande passante fractionnelle que le signal fondamental (55 %) afin de mieux couvrir la large bande fréquentielle du signal harmonique. Dans un premier temps, un chirp  $x_{c1}(t)$  centré en  $2f_0$  a été ajouté au signal d'excitation (éq. 7.2) tel que :

$$x_{c1}(t) = A_{c1} \exp\left(-\frac{2\pi f_0 t}{8\pi}\right)^2 \sin(2\pi f_{c1}(t) (t + \varphi_{c1})) \quad (7.11)$$

Avec l'amplitude normalisée  $A_{c1} = -0.125$ , la phase  $\varphi_{c1} = 50$  ns et :

$$f_{c1}(t) = 2f_0 + \frac{4e^6}{8e^{-6}} t \quad (7.12)$$

Si le coefficient  $A_{c1}$  est multiplié par la tension d'excitation de  $40 V_{pp}$ , nous retrouvons le même coefficient d'amplitude calculé dans l'éq. (3.7) pour la compensation linéaire. La phase appliquée dépend quant à elle de la fonction de transfert du cMUT. Le signal mesuré avec l'ajout de cette composante en sortie du cMUT est présenté dans la Fig. 7.11B. La compensation linéaire en  $2f_0$  engendre une réduction du signal harmonique de plus de 15 dB entre 4 MHz et 6 MHz (Fig. 7.11E). L'amplitude de la composante ajoutée étant relativement faible, la compensation en  $2f_0$  n'a aucune influence sur le niveau du fondamental. Toutefois, nous pouvons constater que les non linéarités émises au delà de 6 MHz (attribuées au  $3f_0$ ) ne sont pas compensées.

Dans le but de supprimer l'ensemble des harmoniques, un chirp  $x_{c2}(t)$  centré en  $3f_0$  a été ajouté au signal d'excitation. Le balayage de l'amplitude et de la phase de ce chirp offre une compensation optimale pour les paramètres suivants:

$$x_{c2}(t) = A_{c2} \exp\left(-\left(\frac{2\pi f_0 t}{8\pi}\right)^2\right) \sin(2\pi f_{c2}(t) (t + \varphi_{c2})) \quad (7.13)$$

Avec  $A_{c2} = -0.2$ ,  $\varphi_{c2} = 165^{e-9}$  et :

$$f_{c2}(t) = 3f_0 + \frac{6e^6}{8e^{-6}} t \quad (7.14)$$

La pression acoustique générée par le cMUT après ajout de la composante en  $3f_0$  au signal d'excitation est illustrée Fig. 7.11D. Ce signal de compensation permet une réduction de l'harmonique de 16 dB pour des fréquences allant de 6 MHz à 9 MHz. Initialement, le choix de l'addition d'une composante en  $3f_0$  s'est fait dans le but de réaliser une compensation non linéaire comme décrite dans le chapitre 3. Toutefois, les fréquences compensées par ce signal sont autour de la fréquence en  $3f_0$  (7,5 MHz). Nous pouvons donc en conclure qu'il s'agit d'une compensation linéaire en  $3f_0$ . De plus, le coefficient  $A_{c2}$  trouvé reste loin de 0,5 théoriquement obtenu à partir de l'éq. (3.10).

Afin de supprimer l'ensemble du signal harmonique, la somme des deux composantes en  $2f_0$  et  $3f_0$  a été ajoutée au signal d'excitation. Ce type de compensation multi-fréquentielles a déjà été suggéré par Pasovic *et al.* pour la compensation des composantes harmoniques issues de la propagation non linéaire (Pasovic, Danilouchkine 2010). Avec cette approche, la majorité des distorsions non linéaires ont été supprimées Fig. 7.11D. Le spectre donné dans la Fig. 7.11E en pointillés montre une réduction supérieure à 15 dB sur l'ensemble de la réponse harmonique.

Pour la méthode par CR, il a été nécessaire de compenser les signaux émis par la sonde dans le cas des chirps UPF (Fig. 7.12A et 7.12B) et DNF (Fig. 7.12C et 7.12D). Les mêmes paramètres optimaux de compensation ont été trouvés pour les deux chirps. Dans le cas du chirp DNF, il faut noter que les modulations fréquentielles des composantes  $2f_0$  et  $3f_0$  sont également appliquées dans le sens décroissant. Les amplitudes des composantes harmoniques obtenues après compensation, similaires pour les deux excitations, sont proches de 30 dB en dessous du fondamental (Fig. 7.12E). Nous pouvons donc considérer que la transmission par la sonde cMUT est quasi-linéaire.

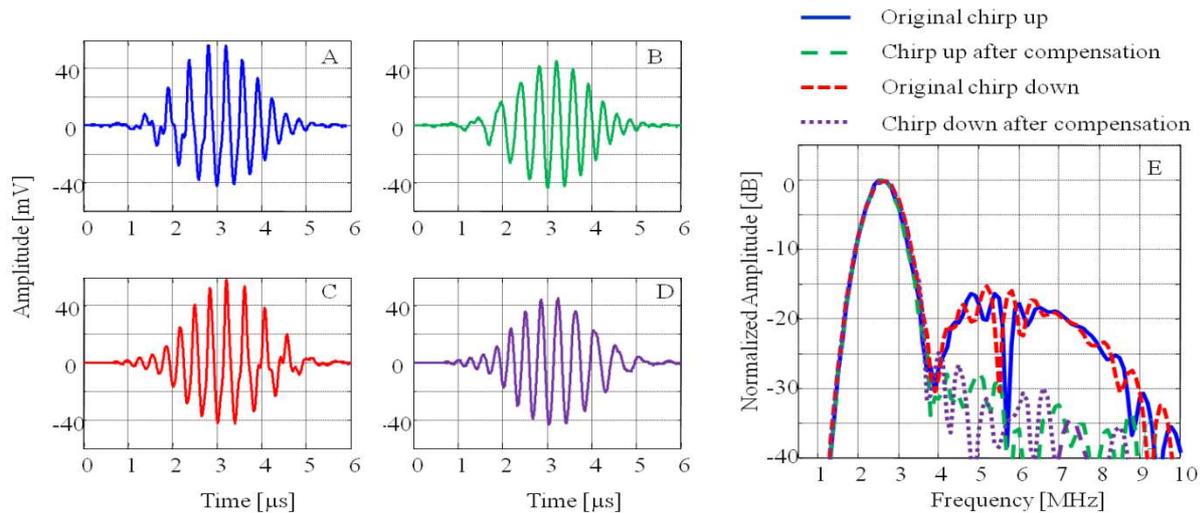


Figure 7.12 Mesures hydrophones des signaux émis à la sortie de la sonde cMUT pour un chirp croissant (A) et après compensation optimale (B). Les signaux émis par la sonde pour un chirp décroissant et après compensation optimale sont présentés respectivement en (C) et (D). Les spectres fréquentiels correspondants sont montrés dans le panneau (E).

### 7.3.5.2 Imagerie de contraste *in-vitro*

Des images de contraste par CRPM ont été effectuées avec une sonde piézoélectrique et cMUT (Fig. 7.13). Le protocole expérimental utilisé est similaire pour les deux sondes et correspond à celui décrit dans la section 7.2.2.2 de ce chapitre pour un index mécanique de 0,25. Les images présentées ont été normalisées car la sensibilité des deux sondes reste différente. Pour chaque image, les CTR ont été calculés à partir des signaux mesurés dans les régions d'intérêt symbolisées par les rectangles. La méthode de compensation apporte un gain en CTR proche de 3 dB (Fig 7.13B. et 7.13C). En outre, le CTR obtenu avec la sonde cMUT est 2 dB supérieur à celui de la sonde piézoélectrique. Ce résultat suggère que la réponse des microbulles est plus importante dans le cas de la sonde cMUT. La large bande passante des cMUTs permet de récupérer différentes réponses fréquentielles des bulles et offre ainsi une meilleure exploitation des chirps. Par conséquent, les cMUTs semblent mieux adaptés pour une application optimale de la méthode de CRPM.

Il aurait pu être intéressant d'analyser l'apport de la composante SH comme proposé dans le chapitre 4 grâce aux cMUTs. Toutefois, la mesure de cette composante est rendue impossible par le recouvrement fréquentiel. En effet, l'étape de compression impose une modulation fréquentielle du filtre SH identique à celle du signal d'excitation. Ceci résulte en un chevauchement avec la composante fondamentale qui perturbe le signal compressé. Afin d'éviter ce recouvrement, il est possible de réduire la bande passante des chirps. Cependant, il

est important de conserver une modulation fréquentielle importante pour recouvrer la résolution axiale (éq. 7.8).

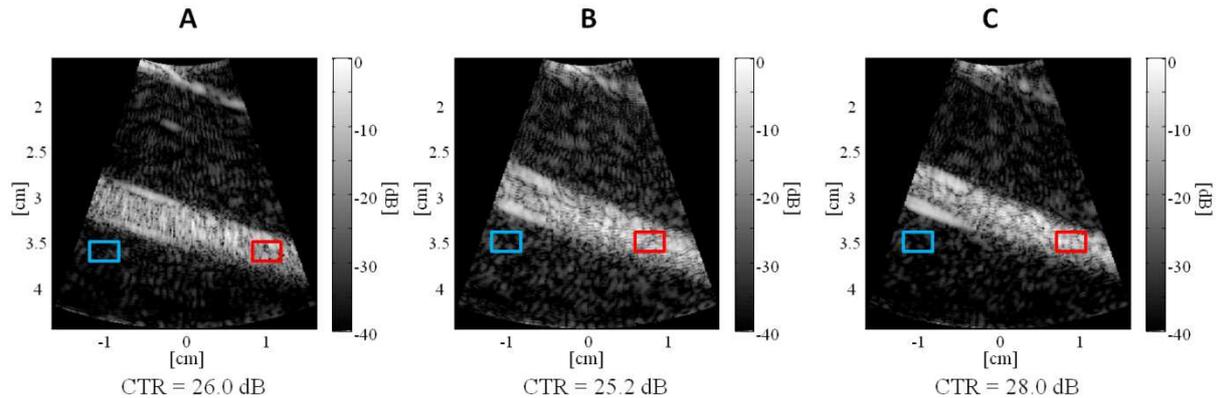


Figure 7.13 *Imagerie de contraste in-vitro d'un flux de SonoVue<sup>®</sup> par CRPM avec une sonde piézoélectrique (A) puis cMUT sans compensation (B) et après compensation (C) pour un MI=0,25 à 2,5 MHz.*

### 7.3.6 Evaluation in-vivo chez la brebis avec une sonde cMUT

Finalement, nous avons réalisé une évaluation *in-vivo* de la méthode de CRPM en imageant une carotide de brebis perfusée par une solution d'agents de contraste. Le choix de l'animal et du vaisseau observé s'est effectué en fonction des caractéristiques de la sonde cMUT (fréquence d'émission et élévation). L'acquisition des données a été réalisée avec une contrainte importante liée à la visualisation en temps réel de l'image. En effet, le logiciel Multi 2000, utilisé pour contrôler la plateforme échographique, ne prend pas en compte la compression de chirp. Par conséquent, l'image en temps réel observée sur l'écran durant la manipulation souffre d'une très mauvaise résolution causée par l'émission de signaux d'excitation longs. En outre, l'acquisition sous Matlab nécessite plusieurs secondes et rend très délicat le positionnement de la sonde avec les mouvements de l'animal et de l'opérateur. L'implémentation en temps réel de la compression de chirp dans le logiciel est actuellement en cours d'étude mais nécessite de nouveaux développements. La localisation de la carotide et le positionnement de la sonde s'est donc effectué à l'aide d'un second échographe (Acuson Siemens, Mountain View, CA). Les images réalisées avec la sonde cMUT sont présentées Fig. 7.14 pour trois modes d'imagerie : fondamentale, harmonique et CRPM avec une dynamique de 40 dB. Nous pouvons constater que la méthode de CRPM rehausse fortement l'écho des bulles. En effet, le flux de microbulles difficilement visible en imagerie fondamentale devient détectable par CRPM. Il devient alors possible d'observer la circulation du flux sanguin dans la carotide. L'imagerie harmonique permet également de visualiser les agents de contraste au

détriment de la réponse tissulaire mais l'image souffre d'un manque de sensibilité exprimé par un faible SNR (image bruitée). Les mesures de CTR ne sont pas présentées pour ces images car la réponse des tissus n'étant pas homogène (parois, muscles, ...), le CTR calculé serait restreint à une région bien déterminée.

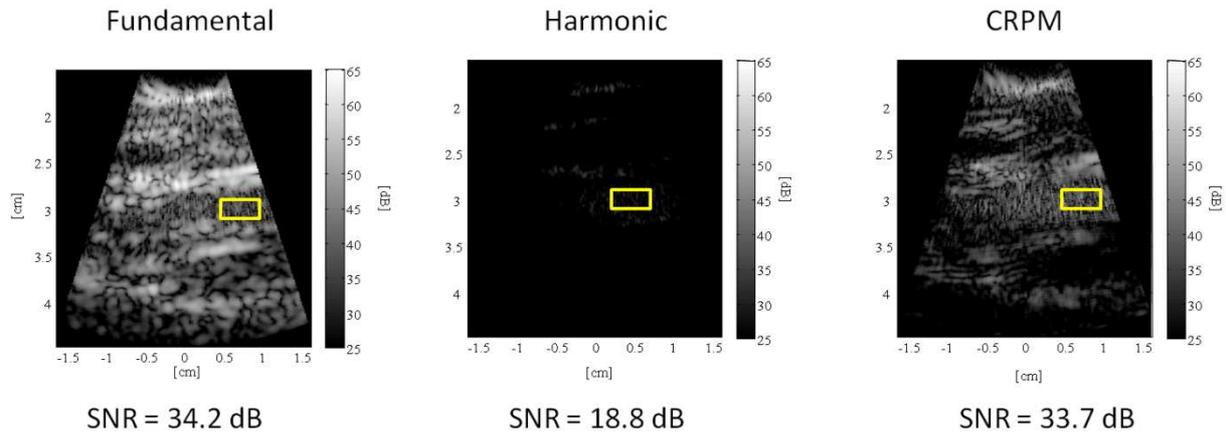


Figure 7.14 Détection d'agents de contraste dans une carotide de brebis par imagerie fondamentale (à gauche), harmonique (au centre) et CRPM (à droite) pour un  $MI=0,25$ .

## 7.4 Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons mis en évidence le potentiel des excitations de type chirp pour l'imagerie de contraste ultrasonore avec des sondes PZT et cMUT. L'emploi de ces excitations modulées en fréquence permet la détection de faibles concentrations d'agents de contraste, habituellement non observables, en augmentant significativement le SNR et le CTR. Grâce à la compression du signal, les faibles réponses de bulles contenues dans le bruit peuvent être extraites et visualisées. Comparée aux méthodes d'imagerie de contraste traditionnelles, la séquence par CR a montré une augmentation du SNR de 12 dB sans dégradation du CTR. Ceci montre l'intérêt de la méthode qui améliore la sensibilité et la spécificité. Diverses combinaisons ont été évaluées dans cette étude. Les meilleurs résultats en termes de SNR et CTR ont été obtenus avec la méthode par CRPM.

Toutefois, nos mesures ont été rapidement confrontées aux limitations de notre plateforme échographique. L'efficacité des différentes séquences d'imagerie de contraste est restreinte par la suppression incomplète des signaux d'excitation émis par le système échographique. Ces limitations sont contraignantes notamment dans le cas *in-vivo*. Les travaux futurs consisteront à travailler en collaboration avec la société M2M sur la « linéarisation » des signaux d'excitation.

Nous allons également étudier la possibilité d'implémenter la compression de chirp pour une visualisation en temps réel de l'image compressée. Il serait également intéressant d'évaluer les différentes séquences d'imagerie de contraste sur un échographe dédié à l'imagerie médicale et offrant une meilleure suppression linéaire.

Nous avons également mis en évidence que la destruction des bulles engendrée par l'émission plus longue avec les chirps est compensée par l'augmentation du SNR. Par conséquent, l'emploi de chirps ne réduit pas la durée d'un examen échographique de contraste mais, au contraire, favorise la visualisation des microbulles même après plusieurs minutes.

La résolution de l'image et la sensibilité de la méthode CRPM peuvent être améliorées en transmettant des chirps plus longs. Une modulation fréquentielle plus longue permet d'exciter un plus grand nombre de bulles à leur fréquence de résonance. De plus, la transmission de signaux longs augmente l'efficacité de la compression de chirps en permettant l'obtention d'un signal compressé plus court synonyme de meilleure résolution. Cependant, indépendamment de la technologie choisie (PZT ou cMUT), les sondes développées pour l'imagerie médicale ne sont pas conçues pour émettre des excitations longues. La transmission de longs chirps (supérieurs à 20  $\mu$ s) à des cadences élevées (supérieures à 5 kHz) détériore de façon irrémédiable les sondes. Des études plus approfondies et de nouveaux développements en termes de fiabilité de la sonde et de sa capacité à transmettre plus d'énergie sont donc nécessaires.

L'utilisation de la sonde cMUT avec la méthode de CRPM a montré un gain de 2 dB du CTR comparé à une sonde piézoélectrique classique. Nous pouvons supposer que la large bande passante des cMUTs permet de récupérer d'avantage de réponses de bulles excitées à leur résonance. Les cMUTs offrent également la possibilité d'augmenter la modulation fréquentielle du chirp et ainsi d'accroître le nombre de bulles sensibles à la fréquence d'excitation. Dans une prochaine étude, nous envisageons de transmettre des chirps centrés à des fréquences plus hautes pour éviter le recouvrement fréquentiel entre les différentes composantes tout en conservant la résolution axiale. Ces excitations permettraient d'exploiter au mieux le potentiel de la sonde cMUT en facilitant la récupération de la réponse SH des microbulles. L'utilisation de hautes fréquences nécessite la fabrication de nouvelles sondes dédiées à des applications bien spécifiques (e.g. imagerie du sein). Des sondes cMUTs centrées à 8 MHz permettant l'émission de ces chirps sont actuellement en cours de développement. Ces

études pourront être réalisées avec des agents de contraste résonants à des fréquences plus élevées comme par exemple les Vevo Micromarkers<sup>®</sup>.



## **Conclusions générales**



Les travaux réalisés au cours de cette thèse se sont inscrits dans le cadre du projet ANR Monither (TecSan-07). Nous avons démontré dans cette étude que l'imagerie de contraste avec cMUT est réalisable et performante. Leur utilisation pour cette application n'est toutefois pas simple et nécessite des ajustements. Les propriétés du cMUT peuvent être exploitées pour améliorer l'efficacité des méthodes existantes ou encore pour élaborer de nouvelles techniques.

Une des caractéristiques intrinsèques du cMUT est son comportement non linéaire résultant en l'émission d'une composante harmonique indésirable. Deux méthodes de compensation ont été proposées dans cette thèse afin de supprimer efficacement cet harmonique et ainsi étendre le domaine d'application des cMUTs à l'imagerie de contraste ou encore à l'imagerie harmonique native (THI). Au-delà d'une tension d'excitation (typiquement  $v_{ac} > 0,5 V_{dc}$ ), cette opération s'avère indispensable pour adapter le cMUT à l'imagerie non linéaire. Les deux approches présentées dans ce manuscrit consistent en la modification du signal d'excitation par l'ajout d'une nouvelle composante fréquentielle. L'harmonique produit par le transducteur est éliminée par interaction linéaire ou non linéaire avec la composante additionnée. Les résultats obtenus expérimentalement sur l'ensemble des éléments d'une sonde cMUT ont mis en évidence une réduction de la composante indésirable au-delà de 20 dB. Après compensation, le niveau de la composante harmonique résultante est 30 dB en dessous du fondamental. En imagerie de contraste, le signal compensé augmente le CTR de plus de 8 dB démontrant, par la même occasion, la possibilité d'utiliser une sonde cMUT pour l'imagerie non linéaire. Toutefois, cette adaptation fait face à quelques contraintes importantes. L'amplitude, la phase et la bande passante de la composante de compensation doivent être optimisées en fonction des propriétés du cMUT et du signal d'excitation. Dans notre étude, ces optimisations ont été déterminées expérimentalement par la mesure de la pression acoustique émise par la sonde. La suppression de l'harmonique est alors obtenue par le balayage des paramètres du signal de compensation. Une caractérisation préalable du signal compensé est donc nécessaire pour l'application de la méthode. Dans le but de s'abstenir de cette mesure expérimentale, nous travaillons actuellement sur la détermination des paramètres optimaux de compensation à partir du modèle de simulation développé par Nicolas Sénégon (Sénégon 2010). Les résultats préliminaires montrent une très bonne corrélation entre et les paramètres mesurés expérimentalement sur notre sonde et ceux obtenus théoriquement. Une limitation des méthodes proposées réside en la nécessité de disposer d'émetteurs analogiques capables de transmettre une excitation de forme particulière. Très peu de systèmes commercialisés sont équipés, pour le moment, de cette technologie.

Au cours de cette thèse, l'intérêt des cMUTs pour l'imagerie de contraste ultrasonore a également été mis en évidence. Dans un premier temps, nous avons démontré que la large bande passante des cMUTs peut être exploitée pour accentuer la réponse non linéaire provenant des microbulles. Nos travaux se sont orientés vers la mesure simultanée des réponses 2H et SH. Dans ce cadre, une séquence traditionnelle d'imagerie par inversion de phases a été implémentée dans un échographe ouvert. Habituellement, la bande passante des sondes PZT restreint la méthode à l'observation de la réponse 2H seule. Utilisée avec une sonde cMUT, l'inversion de phases offre la possibilité de récupérer les deux composantes 2H et SH. La contribution du SH induit alors une augmentation de quelques dB de la réponse des agents de contraste résultante.

Deux approches favorisant la détection d'agents de contraste ont été proposées dans ce manuscrit. Les deux techniques d'excitation multi-fréquentielles et de retournement de chirps ont démontré une plus grande sensibilité ainsi qu'une meilleure spécificité que les méthodes usuelles d'imagerie de contraste. De plus, leur efficacité est accrue par l'utilisation de cMUTs.

La méthode par excitation multi-fréquentielles consiste en l'émission simultanée de deux signaux de fréquences différentes. Cette méthode présente donc l'avantage de nécessiter la transmission d'une seule excitation. Pour accentuer les différences entre les réponses des bulles et du tissu, la première fréquence doit être choisie proche de la résonance des bulles alors que la deuxième correspond à la fréquence maximale émise par le transducteur. Pour une meilleure suppression de la réponse tissulaire, une connaissance préalable des propriétés de diffusion du milieu observé est toutefois nécessaire. De même, une étude plus approfondie sur la forme du signal d'excitation (e.g. application d'un décalage temporel entre les deux composantes) permettrait d'optimiser la méthode.

La méthode par retournement de chirps consiste en l'émission successive d'un chirp de fréquences croissantes, puis d'un chirp de fréquences décroissantes. Nous avons démontré que la réponse d'une microbulle peut être différente en termes de longueur et d'amplitude suivant le signe de la modulation fréquentielle (i.e. croissant ou décroissant) du chirp utilisé comme excitation. Cette différence est maximale lorsque la fréquence centrale des chirps est environ 1,5 fois supérieure à la fréquence de résonance des microbulles. L'efficacité de la méthode par retournement de chirps a été validée par des mesures *in-vitro* et *in-vivo* puis combinée à des séquences usuelles d'imagerie de contraste. La séquence par retournement de chirps et modulation d'amplitude (CRPM) s'est révélée comme la plus efficace en induisant une augmentation du SNR et du CTR de respectivement 14 dB et 4 dB par rapport aux méthodes

traditionnelles. Comparé à une sonde PZT, la large bande passante du cMUT réduit les coupures fréquentielles dans la transmission du chirp et ainsi accroît l'énergie envoyée vers le milieu. Il est à noter que des optimisations du design des chirps (e.g. bande passante, coefficient de modulation fréquentielle) peuvent encore être apportée pour accentuer les différences dans les réponses de bulles.

Les mesures *in-vivo* ont mis en évidence les limites de linéarité de notre système échographique. Dans le cas où la réponse fondamentale des tissus est bien supérieure à l'écho provenant des agents de contraste, les parois des tissus restent visibles même après application de la méthode de détection de contraste. Le contraste de l'image s'en trouve sensiblement dégradée. Toutefois, nous pouvons logiquement penser que ces réponses tissulaires seraient considérablement réduites, et donc l'efficacité des méthodes accrue, avec un système échographique permettant une suppression linéaire plus importante (cf. tableau 8.II).

Au-delà de l'imagerie de contraste, le potentiel des cMUTs pour l'imagerie THI est actuellement en cours d'étude. Dans ce cas, une onde acoustique avec une amplitude suffisamment importante doit être transmise pour engendrer la génération de non linéarité native dans le milieu. Des résultats préliminaires montrent que l'émission d'un signal pré-compensé semble nécessaire pour estimer au mieux la réponse harmonique des tissus.

Il serait également intéressant d'exploiter la technologie cMUT pour observer les composantes superharmoniques présentes dans la réponse des microbulles. Ces composantes non linéaires sont connues pour offrir un gain très important en CTR. Néanmoins, leur visualisation implique de réduire la fréquence d'excitation ( $< 1$  MHz). La transmission de ces fréquences est pour le moment limitée par notre plateforme échographique. De plus, la conception d'une sonde cMUT centrée autour de 3 MHz permettrait d'obtenir une sensibilité optimale.

L'intérêt de la technologie cMUT pour le domaine médical est relativement récent. Aujourd'hui, bien que les performances acoustiques atteignent celles des sondes PZT, des optimisations en termes de processus de fabrication, d'homogénéité des éléments, ainsi que des études approfondies sur la fiabilité et la durée de vie des sondes cMUTs sont actuellement en cours de réalisation ou nécessite encore d'être développé. Ce manque de connaissance peut expliquer la réticence des industriels pour leur mise sur le marché.

La sonde linéaire cMUT conçue dans le cadre de ce projet a démontré des performances acoustiques intéressantes. Les pressions mesurées (supérieures à 1 MPa après focalisation) laissent supposer que cette technologie peut être utilisée en thérapie HIFU. D'autre part, les

transducteurs capacitifs présentent l'avantage de ne pas être sensibles au phénomène d'auto-échauffement. Leur utilisation pour la thérapie permettrait donc d'éviter les problèmes de brûlures superficielles engendrées par le contact du transducteur avec la peau. De ce fait, une perspective intéressante de nos travaux consiste en l'évaluation du potentiel des cMUTs pour la thérapie combinée à l'imagerie ciblée par agents de contraste.

# Bibliographie

- Abbott JG, Rationale and derivation of MI and TI--a review. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:431-41.
- Akashah F, Myers T, Fraser JD, Bose S, Bandyopadhyah A, Development of piezoelectric micromachined ultrasonic transducers. *Sensors and Actuators* 2004;275-87.
- Arditi M, Brenier T, Schneider M, Preliminary study in differential contrast echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1185-94.
- Averkiou M, Tissue harmonic imaging. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 2000;2:1530-41.
- Bavaro V, Caliano G, Pappalardo M, Element shape design of 2-D CMUT arrays for reducing grating lobes. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:308-18.
- Bayram B, Haeggstrom E, Yaralioglu GG, Khuri-Yakub BT, A new regime for operating capacitive micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2003;50:1184-90.
- Bayram B, Haeggstrom EO, Ergun AS, Yaralioglu GG, Khuri-Yakub BT, Dynamic analysis of CMUTS in different regimes of operation. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium* 2003:481-84.
- Bayram B, Oralkan O, Ergun AS, Haeggstrom E, Yaralioglu GG, Khuri-Yakub BT, Capacitive micromachined ultrasonic transducer design for high power transmission. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:326-39.
- Bayram B, Yaralioglu GG, Kupnik M, Ergun AS, Oralkan O, Nikoozadeh A, Khuri-Yakub BT, Dynamic analysis of capacitive micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:2270-5.
- Bellanger M. *Traitement numérique du signal*: Masson, 1981.
- Biagi E, Breschi L, Vannacci E, Masotti L, Subharmonic emissions from microbubbles: effect of the driving pulse shape. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2006;53:2174-82.
- Biagi E, Breschi L, Vannacci E, Masotti L, Stable and transient subharmonic emissions from isolated contrast agent microbubbles. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007;54:480-97.
- Borsboom JM, Bouakaz A, de Jong N, Pulse subtraction time delay imaging method for ultrasound contrast agent detection. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:1151-8.
- Borsboom JM, Chin CT, Bouakaz A, Versluis M, de Jong N, Harmonic chirp imaging method for ultrasound contrast agent. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:241-9.
- Borsboom JM, Chin CT, de Jong N, Nonlinear coded excitation method for ultrasound contrast imaging. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:277-84.
- Bouakaz A. Chirp reversal ultrasound contrast imaging. European Patent 05291354. France: Inserm, 2005.
- Bouakaz A, de Jong N, Native tissue imaging at superharmonic frequencies. *IEEE Transactions UFFC* 2003;50:496-506.
- Bouakaz A, de Jong N. New contrast imaging method using double frequency exposure., In: Yuhas MP, ed. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium*. Montréal, Canada: IEEE, 2004. pp. 339-42.
- Bouakaz A, de Jong N, WFUMB Safety Symposium on Echo-Contrast Agents: nature and types of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:187-96.
- Bouakaz A, De Jong N, Cachard C, Standard properties of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:469-72.
- Bouakaz A, Frigstad S, Ten Cate FJ, de Jong N, Improved contrast to tissue ratio at higher harmonics. *Ultrasonics* 2002;40:575-8.

- Bouakaz A, Frigstad S, Ten Cate FJ, de Jong N, Super harmonic imaging: a new imaging technique for improved contrast detection. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:59-68.
- Bouakaz A, Krenning BJ, Vletter WB, ten Cate FJ, De Jong N, Contrast superharmonic imaging: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:547-53.
- Bouakaz A, Novell A. A method for compensating a harmonic component of an emitted ultrasound wave. European Patent 08305146 France: Inserm, 2009.
- Bouakaz A, Versluis M, Borsboom J, de Jong N, Radial modulation of microbubbles for ultrasound contrast imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007;54:2283-90.
- Boulmé A, Certon D, Sénégon N, Meynier C, Teston F, A strategy to predict and reduce baffle effects in linear array of CMUTs. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 2010:1873-76.
- Bradley CE, Maslak SH, Napolitano DJ. Medical diagnostic ultrasound imaging system and method with fractional harmonic seed signal. US Patent 6,117,082. USA: Acuson Corporation, 2000.
- Brenner MP, Hilgenfeldt S, Lohse D, Single-bubble sonoluminescence. *Reviews of modern physics* 2002;74:425-84.
- Brock-Fisher G, Poland M, Rafter P. Means for increasing sensitivity in non-linear ultrasound imaging systems. US Patent 5,577,505. USA: Hewlett-Packard Company (Palo Alto, CA), 1996.
- Caliano G, Carotenuto R, Cianci E, Foglietti V, Caronti A, Iula A, Pappalardo M, Design, fabrication and characterization of a capacitive micromachined ultrasonic probe for medical imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:2259-69.
- Caronti A, Caliano G, Iula A, Pappalardo M, An accurate model for capacitive micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2002;49:159-68.
- Caronti A, Savoia A, Caliano G, Pappalardo M, Acoustic coupling in capacitive microfabricated ultrasonic transducers: modeling and experiments. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:2220-34.
- Carpentier M. *Radars bases modernes*: Masson, 1977.
- Chen Q, Zagzebski J, Wilson T, Stiles T, Pressure-dependent attenuation in ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:1041-51.
- Chetty K, Hajnal JV, Eckersley RJ, Investigating the nonlinear microbubble response to chirp encoded, multipulse sequences. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1887-95.
- Chiao RY, Hao X, Coded excitation for diagnostic ultrasound: a system developer's perspective. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:160-70.
- Chin CT, Lancee C, Borsboom J, Mastik F, Frijlink ME, De Jong N, versluis M, Lohse D, *Brandaris 128*: A digital 25 million frames per second camera with 128 highly sensitive frames. *Review of scientific instruments* 2003;74:5026-34.
- Chomas J, Dayton P, May D, Ferrara K, Nondestructive subharmonic imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2002;49:883-92.
- Church CC, The effect of an elastic solid surface layer on the radial pulsations of gas bubbles. *J Acoust Soc Am* 1995;97:1510 - 21.
- Cowe J, Gittins J, Evans DH, Improving performance of pulse compression in a Doppler ultrasound system using amplitude modulated chirps and Wiener filtering. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:326-33.
- Cristman P, Oralkan O, Zhuang X, Ma TJ, Vaithilingam S, Carver T, Wygant IO, Khuri-Yakub BT, A 2D CMUT hydrophone array: characterization results. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium* 2009:992-95.
- de Coulon F. *Traité d'électricité: Théorie et traitement des signaux*: Presses Polytechniques Romandes, 1984.

- de Jong N, Mechanical Index. *European Journal of Echocardiography* 2002;73-74.
- de Jong N, Bouakaz A, Frinking P, Basic acoustic properties of microbubbles. *Echocardiography* 2002;19:229-40.
- de Jong N, Bouakaz A, Ten Cate FJ, Contrast harmonic imaging. *Ultrasonics* 2002;40:567-73.
- de Jong N, Cornet R, Lancee CT, Higher harmonics of vibrating gas filled microspheres. Part one: Simulations. *Ultrasonics* 1994;32:447-53.
- de Jong N, Emmer M, Chin C, Bouakaz A, Mastik F, Lohse D, Versluis M, "Compression-only" behavior of phospholipid-coated contrast bubbles. *Ultrasound Med Biol* 2007;653-56.
- de Jong N, Emmer M, van Wamel A, Versluis M, Ultrasonic characterization of ultrasound contrast agents. *Med Biol Eng Comput* 2009;47:861-73.
- de Jong N, Frinking PJ, Bouakaz A, Ten Cate FJ, Detection procedures of ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 2000;38:87-92.
- Deng CX, Lizzi FL, Kalisz A, Rosado A, Silverman RH, Coleman DJ, Study of ultrasonic contrast agents using a dual-frequency band technique. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:819-31.
- Doinikov AA, Bouakaz A, Review of shell models for contrast agent microbubbles. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2011;58:981-93.
- Doinikov AA, Dayton PA, Maxwell rheological model for lipid-shelled ultrasound microbubble contrast agents. *J Acoust Soc Am* 2007;121:3331-40.
- Dollet B, van der Meer SM, Garbin V, de Jong N, Lohse D, Versluis M, Nonspherical oscillations of ultrasound contrast agent microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1465-73.
- Eccardt PC, Niederer K, Scheiter T, Hierold C, Surface micromachined ultrasound transducers in CMOS technology. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 1996:959-62.
- Eckersley RJ, Chin CT, Burns PN, Optimising phase and amplitude modulation schemes for imaging microbubble contrast agents at low acoustic power. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:213-9.
- Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, Klivanov AL, Kaul S, Shaffrey ME, Sklenar J, Lindner JR, Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation* 2003;108:336-41.
- Eller A, Flynn HG, Generation of subharmonics of order one-half by bubbles in a sound field. *J Acoust Soc Am* 1969;46:722-27.
- Emmer M. *The onset of bubble vibration*. Rotterdam: Erasmus, 2009.
- Ergun AS, Huang Y, Cheng CH, Oralkan O, Johnson J, Jagannathan H, Demirci U, Yaralioglu GG, Karaman M, Khuri-Yakub BT, Broadband capacitive micromachined ultrasonic transducers ranging from 10 kHz to 60 MHz for imaging arrays and more. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 2002:1039-43.
- Ergun AS, Huang Y, Zhuang X, Oralkan O, Yaralioglu GG, Khuri-Yakub BT, Capacitive micromachined ultrasonic transducers: fabrication technology. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:2242-58.
- Ergun AS, Temelkuran B, Ozbay E, Atalar A, A new detection method for capacitive micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2001;48:932-42.
- Escoffre JM, Novell A, Zeghimi A, Bouakaz A, Ultrasound and microbubbles for in vitro gene delivery. *Drug development and delivery* 2011;11:42-47.
- Faulconbridge I. *Radar Fundamentals*, 2002.
- Forsberg F, Shi WT, Goldberg BB, Subharmonic imaging of contrast agents. *Ultrasonics* 2000;38:93-8.

- Foster FS, Harasiewicz KA, Sherar MD, A history of medical and biological imaging with polyvinylidene fluoride (PVDF) transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2000;47:1363-71.
- Fraser JD. Bias charge regulator for capacitive micromachined ultrasonic transducers. US Patent 6,328,696. USA: ATL Ultrasound, Inc., 2001.
- Fraser JD. Capacitive micromachined ultrasonic transducers. US Patent 6,443,901. USA: Koninklijke Philips Electronics N.V., 2002.
- Frijlink ME, Goertz DE, de Jong N, van der Steen AF, Pulse inversion sequences for mechanically scanned transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:2154-63.
- Frinking P, Gaud E, Arditi M, Compression-only behavior and subharmonic scattering of phospholipid-shell microbubbles. *Proceedings IEEE Ultrasonics symposium 2009*:263-66.
- Frinking PJ, Brochot J, Arditi M, Subharmonic scattering of phospholipid-shell microbubbles at low acoustic pressure amplitudes. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2010;57:1762-71.
- Goertz DE, Frijlink ME, de Jong N, van der Steen AF, Nonlinear intravascular ultrasound contrast imaging. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:491-502.
- Goldberg BB, Raichlen JS, Forsberg F. *Ultrasound Contrast Agents: Basic Principles and Clinical Applications.*: Martin Dunitz, 2001.
- Gorce JM, Arditi M, Schneider M, Influence of bubble size distribution on the echogenicity of ultrasound contrast agents: a study of SonoVue. *Invest Radiol* 2000;35:661-71.
- Gramiak R, Shah P, Echocardiography of the aortic root. *Invest. Radiol* 1968;3:356-66.
- Haider B, Chiao RY, Higher order nonlinear ultrasonic imaging. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium 1999*:1527-31.
- Haider B, Lewin PA, Thomenius KE, Pulse elongation and deconvolution filtering for medical ultrasonic imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1998;45:98-113.
- Haller MI, Khuri-Yakub BT, A surface micromachined electrostatic ultrasonic air transducer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1996;43:1-6.
- Hamilton M, Blackstock D. *Nonlinear acoustics*: Academic Press, 1998.
- Hansen R, Angelsen BA, SURF imaging for contrast agent detection. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:280-90.
- Herman B, Einav S, Vered Z, Feasibility of mitral flow assessment by echo-contrast ultrasound, part I: determination of the properties of echo-contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:787-95.
- Hitachi Medical Corporation. <http://www.hitachi-medical.co.jp/news/news/news090521.html>, 2009.
- Hoff L, Sontum PC, Hovem JM, Oscillations of polymeric microbubbles: effect of the encapsulating shell. *J Acoust Soc Am* 2000;107:2272-80.
- Hossack JA. Medical diagnostic ultrasound system and method for harmonic imaging with an electrostatic transducer US Patent 6,461,299. USA: Acuson Corporation, 2002.
- Hossack JA, Auld BA, Improved efficiency piezoelectric ceramic/polymer composite transducers. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium 1992*:523-26.
- Hossack JA, Cole CR, Mo J. Ultrasonic harmonic imaging system and method. US Patent 5,740,128. USA: Acuson Corporation, 1998.
- Hossack JA, Mauchamp P, Ratsimandresy L, A high bandwidth transducer optimized for harmonic imaging. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium 2000*:1021-24.
- Huang Y, Haeggstrom E, Bayram B, Zhuang X, Ergun AS, Cheng CH, Khuri-Yakub BT, Comparison of conventional and collapsed region operation of capacitive

- micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2006;53:1918-33.
- Huang Y, Haeggstrom EO, Zhuang X, Ergun AS, Khuri-Yakub BT, A solution to the charging problems in capacitive micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:578-80.
- Huang Y, Khuri-Yakub BT. Capacitive ultrasonic transducers with isolation posts. US Patent 7,530,952. USA: The Board of Trustees of the Leland and Stanford Junior University, 2009.
- Humphrey V, Nonlinear propagation in ultrasonic fields: measurements, modelling and harmonic imaging. *Ultrasonics* 2000;38:267-72.
- Jin X, Oralkan O, Degertekin FL, Khuri-Yakub BT, Characterization of one-dimensional capacitive micromachined ultrasonic immersion transducer arrays. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2001;48:750-60.
- Keller JB, Miksis M, Bubble oscillations of large amplitude. *J Acoust Soc Am* 1980;68:628-33.
- Keller MW, Glasheen W, Kaul S, Alunex: a safe and effective commercially produced agent for myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:48-52.
- Ladabaum I, Jin X, Soh HT, Atalar A, Khuri-Yakub BT, Surface micromachined capacitive ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1998;45:678-90.
- Lauterborn W, Numerical investigation of nonlinear oscillations of gas bubbles in liquids. *J. Acoust. Soc. Am.* 1976;59:283 - 93.
- Legros M, Meynier C, Dufait R, Férin G, Tranquart F, Piezocomposite and CMUT arrays assessment: through in-vitro imaging performances. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 2008:1142-45.
- Lentacker I, de Smedt SC, Sanders NN, Drug loaded microbubble design for ultrasound triggered delivery. *Soft Matter* 2009;5:2161-70.
- Li ML, Kuo YC, Yeh CK, Amplitude-modulation chirp imaging for contrast detection. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1535-45.
- Li PC, Ebbini E, O'Donnell M, A new filter design technique for coded excitation systems. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1992;39:693-9.
- Li T, Tachibana K, Kuroki M, Gene transfer with echo-enhanced contrast agents: comparison between Alunex, Optison, and Levovist in mice--initial results. *Radiology* 2003;229:423-8.
- Lingvall F. Time-domain reconstruction methods for ultrasonic array imaging. *Signals and systems*. Uppsala: Uppsala University, 2004. p. 193.
- Logan A, Yeow JT, Fabricating capacitive micromachined ultrasonic transducers with a novel silicon-nitride-based wafer bonding process. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:1074-84.
- Lohfink A, Eccardt PC, Investigation of nonlinear CMUT behavior. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium* 2005:585-88.
- Lohfink A, Eccardt PC, Linear and nonlinear equivalent circuit modeling of CMUTs. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:2163-72.
- Lohfink A, Eccardt PC, Benecke W, Meixner H, Derivation of a 1D CMUT model from FEM results for linear and nonlinear equivalent circuit simulation. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium* 2003:465-68.
- Marmottant P, Van Der Meer S, Emmer M, Versluis M, A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture. *J Acoust Soc Am* 2005;118:3499-505.
- Marsh JN, Hughes MS, Hall CS, Lewis SH, Trousil RL, Brandenburger GH, Levene H, Miller JG, Frequency and concentration dependence of the backscatter coefficient of the ultrasound contrast agent Alunex®. *J Acoust Soc Am* 1998;104:1654- 66.

- Martinussen H, Aksnes A, Leirset E, Engan HE, CMUT characterization by interferometric and electric measurements. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:2711-21.
- Masoy SE, Standal O, Nasholm P, Johansen TF, Angelsen B, Hansen R, SURF imaging: in vivo demonstration of an ultrasound contrast agent detection technique. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:1112-21.
- Mehier-Humbert S, Yan F, Frinking P, Schneider M, Guy RH, Bettinger T, Ultrasound-mediated gene delivery: influence of contrast agent on transfection. *Bioconjug Chem* 2007;18:652-62.
- Meijering BD, Henning RH, Van Gilst WH, Gavrilovic I, Van Wamel A, Deelman LE, Optimization of ultrasound and microbubbles targeted gene delivery to cultured primary endothelial cells. *J Drug Target* 2007;15:664-71.
- Miller AP, Nanda NC, Contrast echocardiography: new agents. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:425-34.
- Minnaert M, On musical air bubbles and the sound of running water. *Phil. Mag* 1933;16:235-69.
- Misaridis T. Ultrasound imaging using coded signals. Center for Fast Ultrasound Imaging: Technical university of Denmark, 2001.
- Misaridis T, Jensen JA, Use of modulated excitation signals in medical ultrasound. Part I: Basic concepts and expected benefits. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:177-91.
- Misaridis T, Jensen JA, Use of modulated excitation signals in medical ultrasound. Part II: Design and performance for medical imaging applications. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:192-207.
- Morgan K, Allen J, Dayton P, Chomas J, Klibanov A, Ferrara K, Experimental and theoretical evaluation of microbubble behavior: effect of transmitted phase and bubble size. *IEEE Transactions UFFC* 2000;47:1494-509.
- Negishi Y, Omata D, Iijima H, Takabayashi Y, Suzuki K, Endo Y, Suzuki R, Maruyama K, Nomizu M, Aramaki Y, Enhanced laminin-derived peptide AG73-mediated liposomal gene transfer by bubble liposomes and ultrasound. *Mol Pharm* 2010;7:217-26.
- Noltingk BE, Neppiras EA, Cavitation produced by ultrasonics. *Proc. Phys. Soc. B* 1950;63:674-85.
- Novell A. *Imagerie harmonique de contraste avec transducteurs capacitifs micro-usinés*: Tours, 2007.
- Novell A, Bouakaz A, Exploitation of multi-frequency excitation for contrast agent imaging. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 2009:1223-26.
- Novell A, Legros M, Felix N, Bouakaz A, Exploitation of capacitive micromachined transducers for nonlinear ultrasound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:2733-43.
- Novell A, Legros M, Félix N, Bouakaz A, Nonlinear contrast imaging with Capacitive Micromachined Transducers. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 2008:1108-11.
- Novell A, van der Meer S, Versluis M, de Jong N, Bouakaz A, Optimization of chirp reversal for ultrasound contrast imaging. *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* 2007:2199-202.
- Novell A, Van Der Meer S, Versluis M, De Jong N, Bouakaz A, Contrast agent response to chirp reversal: simulations, optical observations, and acoustical verification. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:1199-206.
- O'Donnell M, Coded excitation system for improving the penetration of real-time phased-array imaging systems. *IEEE Transactions UFFC* 1992;39:341-51.
- Ohl CD, Arora M, Ikink R, de Jong N, Versluis M, Delius M, Lohse D, Sonoporation from jetting cavitation bubbles. *Biophys J* 2006;91:4285-95.

- Oralkan O, Bayram B, Yaralioglu GG, Ergun AS, Kupnik M, Yeh DT, Wygant IO, Khuri-Yakub BT, Experimental characterization of collapse-mode CMUT operation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2006;53:1513-23.
- Oralkan O, Ergun AS, Johnson JA, Karaman M, Demirci U, Kaviani K, Lee TH, Khuri-Yakub BT, Capacitive micromachined ultrasonic transducers: next-generation arrays for acoustic imaging? *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2002;49:1596-610.
- Park KK, Lee HJ, Kupnik M, Oralkan O, Khuri-Yakub BT, Fabricating capacitive micromachined ultrasonic transducer with direct wafer-bonding and LOCOS technology. *Proc. IEEE MEMS* 2008:339-42.
- Pasovic M, Danilouchkine M, Faez T, van Neer PL, Cachard C, van der Steen AF, Basset O, de Jong N, Second harmonic inversion for ultrasound contrast harmonic imaging. *Phys Med Biol* 2011;56:3163-80.
- Pasovic M, Danilouchkine M, Matte G, van der Steen AF, Basset O, de Jong N, Cachard C, Broadband reduction of the second harmonic distortion during nonlinear ultrasound wave propagation. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1568-80.
- Phillips PJ, Contrast Pulse Sequences (CPS): imaging nonlinear microbubbles. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium* 2001:1739-45.
- Plesset MS, The dynamics of cavitation bubbles. *Journal of Applied Mechanics* 1949;116:277-82.
- Pollakowski M, Ermert H, Chirp signal matching and signal power optimization in pulse-echo mode ultrasonic nondestructive testing. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1994;41:655-59.
- Prado J. Filtres numériques - Synthèse. *Techniques de l'ingénieur, Traité d'électronique*, 2000. p. 29.
- Rayleigh LSJW, On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity. *Philos Mag* 1917;34:94-98.
- Ritter T, Geng X, Kirk Shung K, Lopath PD, Park SE, Shrout TR, Single crystal PZN/PT-polymer composites for ultrasound transducer applications. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2000;47:792-800.
- Savord B, Ossmann W. Circuit and method for exciting a micro-machined transducer to have low second order harmonic transmit energy. US Patent 6,292,435. USA: Agilent Technologies, Inc., 2001.
- Sboros V, MacDonald CA, Pye SD, Moran CM, Gomatam J, McDicken WN, The dependence of ultrasound contrast agents backscatter on acoustic pressure: theory versus experiment. *Ultrasonics* 2002;40:579-83.
- Schneider M, Arditi M, Barrau MB, Brochot J, Broillet A, Ventrone R, Yan F, BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride- filled microbubbles. *Invest Radiol* 1995;30:451-7.
- Schneider M, Broillet A, Bussat P, Giessinger N, Puginier J, Ventrone R, Yan F, Gray-scale liver enhancement in VX2 tumor-bearing rabbits using BR14, a new ultrasonographic contrast agent. *Invest Radiol* 1997;32:410-7.
- Schrope BA, Newhouse VL, Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:567-79.
- Sénégon N. Approche temporelle de la simulation et de la caractérisation des transducteurs capacitifs micro-usinés Tours: Université François Rabelais, 2010.
- Shankar P, Krishna P, Newhouse V, Subharmonic backscattering from ultrasound contrast agent. *J Acoust Soc Am* 1999;106:2104-10.
- Shankar PM, Dala Krishna P, Newhouse VL, Advantages of subharmonic over second harmonic backscatter for contrast-to-tissue echo enhancement. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:395-9.

- Shen CC, Chiu YY, Design of chirp excitation waveform for dual-frequency harmonic contrast detection. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:2198-206.
- Shen CC, Shi TY, Golay-encoded excitation for dual-frequency harmonic detection of ultrasonic contrast agents. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2011;58:349-56.
- Shen CC, Wang YC, Hsieh YC, Third harmonic transmit phasing for tissue harmonic generation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007;54:1370-81.
- Shi WT, Forsberg F, Ultrasonic characterization of the nonlinear properties of contrast microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:93-104.
- Shi WT, Forsberg F, Raichlen JS, Needleman L, Goldberg BB, Pressure dependence of subharmonic signals from contrast microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:275-83.
- Shung KK, Sigelmann RA, Reid JM, Scattering of Ultrasound by Blood. *IEEE Trans Biom Eng* 1976;23:460-67.
- Sijl J, Rozendal T, Vos R, Dollet B, De Jong N, Lohse D, Versluis M. Acoustic measurements of resonance behavior of single ultrasound contrast agent microbubbles. 13 th European Symposium on Ultrasound Contrast Agent Imaging. Rotterdam, The Netherlands, 2008.
- Simpson D, Chin C, Burns P, Pulse inversion Doppler: A new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents. *IEEE Trans Ultrason Ferr Freq Con* 1999;46:372-82.
- Skolnik MI. Radar Handbook, In: McGraw-Hill, ed, 1970.
- Song J, Chang JH, Song TK, Yoo Y, Coded tissue harmonic imaging with nonlinear chirp signals. *Ultrasonics* 2011;51:516-21.
- Song J, Kim S, Sohn HY, Song TK, Yoo YM, Coded excitation for ultrasound tissue harmonic imaging. *Ultrasonics* 2010;50:613-9.
- Sun Y, Kruse DE, Ferrara KW, Contrast imaging with chirped excitation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007;54:520-9.
- Sun Y, Zhao S, Dayton PA, Ferrara KW, Observation of contrast agent response to chirp insonation with a simultaneous optical-acoustical system. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2006;53:1130-7.
- Tang MX, Eckersley RJ, Frequency and pressure dependent attenuation and scattering by microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:164-8.
- Tang MX, Eckersley RJ, Noble JA, Pressure-dependent attenuation with microbubbles at low mechanical index. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:377-84.
- Tang MX, Kamiyama N, Eckersley RJ, Effects of nonlinear propagation in ultrasound contrast agent imaging. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:459-66.
- Tiemann K, Lohmeier S, Kuntz S, Koster J, Pohl C, Burns P, R T, Nanda NC, Luderitz B, Becher H, Real-Time Contrast Echo Assessment of Myocardial Perfusion at Low Emission Power: First Experimental and Clinical Results Using Power Pulse Inversion Imaging. *Echocardiography* 1999;16:799-809.
- Tranquart F, Correas JM, Bouakaz A. Echographie de contraste: méthodologie et applications cliniques: Springer, 2007.
- Tranquart F, Grenier N, Eder V, Pourcelot L, Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:889-94.
- van der Meer SM, Dollet B, Voormolen MM, Chin CT, Bouakaz A, de Jong N, Versluis M, Lohse D, Microbubble spectroscopy of ultrasound contrast agents. *J Acoust Soc Am* 2007;121:648-56.
- van Neer PL, Matte G, Danilouchkine MG, Prins C, van den Adel F, de Jong N, Superharmonic imaging: development of an interleaved phased-array transducer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2010;57:455-68.

- van Neer PLMJ, Danilouchkine MG, Matte GM, Verweij MD, de Jong N, Dual Pulse Frequency Compounded Super harmonic Imaging for Phased Array Transducers. Proceedings IEEE Ultrasonics Symposium 2009:381-84.
- van Wamel A, Kooiman K, Harteveld M, Emmer M, ten Cate FJ, Versluis M, de Jong N, Vibrating microbubbles poking individual cells: drug transfer into cells via sonoporation. *J Control Release* 2006;112:149-55.
- Wilson SR, Burns PN, Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? *Radiology* 2010;257:24-39.
- Wong SH, Kupnik M, Watkins RD, Butts-Pauly K, Khuri-Yakub BT, Capacitive micromachined ultrasonic transducers for therapeutic ultrasound applications. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57:114-23.
- Wong SH, Watkins RD, Kupnik M, Pauly KB, Khuri-Yakub BT, Feasibility of MR-temperature mapping of ultrasonic heating from a CMUT. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:811-8.
- Wu J, Theoretical study on shear stress generated by microstreaming surrounding contrast agents attached to living cells. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:125-9.
- Wu J, Tong J, Measurements of the nonlinearity parameter B/A of contrast agents. *Ultras in Med & Biol.* 1997;24:153-59.
- Wygant IO, Zhuang X, Yeh DT, Oralkan O, Sanli Ergun A, Karaman M, Khuri-Yakub BT, Integration of 2D CMUT arrays with front-end electronics for volumetric ultrasound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:327-42.
- Yaralioglu GG, Ergun AS, Bayram B, Haeggstrom E, Khuri-Yakub BT, Calculation and measurement of electromechanical coupling coefficient of capacitive micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2003;50:449-56.
- Yeh DT, Oralkan O, Wygant IO, Ergun AS, Wong JH, Khuri-Yakub BT, High-resolution imaging with high-frequency 1-D linear CMUT arrays. *Proc. IEEE Ultrasonics symposium* 2005:665-68.
- Zamorano JL, Garcia-Fernandez MA. *Contrast echocardiography in clinical practice*: Springer, 2004.
- Zhang D, Gong Y, Gong X, Liu Z, Tan K, Zheng H, Enhancement of subharmonic emission from encapsulated microbubbles by using a chirp excitation technique. *Phys Med Biol* 2007;52:5531-44.
- Zhou S, Hossack JA, Reducing inter-element acoustic crosstalk in capacitive micromachined ultrasound transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007;54:1217-28.
- Zhou S, Reynolds P, Hossack J, Precompensated excitation waveforms to suppress harmonic generation in MEMS electrostatic transducers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:1564-74.
- Zhou S, Wojcik GL, Hossack JA, An approach for reducing adjacent element crosstalk in ultrasound arrays. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2003;50:1752-61.

## Annexes



# *Etude du phénomène de micro-courant créé par une bulle sous l'effet d'ultrasons*

Anthony Novell<sup>1</sup>, James Collis<sup>2</sup>, Alexander A. Doinikov<sup>1</sup>, Andrew Ooi<sup>2</sup>, Richard Manasseh<sup>3</sup> et Ayache Bouakaz<sup>1</sup>

- 1 UMR Inserm U 930, CNRS ERL 3106, Université François Rabelais de Tours, 37044 Tours, France
- 2 Department of Mechanical Engineering, University of Melbourne, VIC 3010 Melbourne, Australia
- 3 Faculty of Engineering and Industrial Sciences, Swinburne University, VIC 3122 Hawthorn, Australia

## **Objectifs**

Afin de comprendre le phénomène de « microstreaming » et approfondir nos connaissances sur les propriétés des produits de contraste ultrasonore (PCU), nous avons développé un partenariat avec une équipe de recherche de l'Université de Melbourne (Manasseh, Bouakaz 2009) ayant un dispositif expérimental permettant de visualiser et d'enregistrer le « microstreaming » créé par une bulle (Collis, Manasseh 2010). Mes travaux à l'Université de Melbourne se sont décomposés en 3 étapes (Août-Septembre 2010) :

- Recherche bibliographique, prise en main et optimisation du dispositif expérimental.
- Caractérisation du phénomène de microstreaming d'une bulle dans l'eau.
- Caractérisation du phénomène de microstreaming d'une bulle dans des milieux modifiant la tension de surface de la bulle (Sodium Dodecyl-Sulfate [SDS] et DodecylTrimethylAmmonium Chloride [DTAC]).

L'utilisation de PCU a engendré une véritable évolution pour l'examen échographique (Tranquart, Correas 2007). Ces agents de contraste sont composés de microbulles de gaz qui ont pour particularité d'osciller sous l'action d'une onde ultrasonore, devenant elles mêmes des sources ultrasonores. Ces microbulles, de petites tailles assurant ainsi un passage transcapsillaire (entre 1 et 10  $\mu\text{m}$ ), sont constituées de gaz et sont généralement entourées d'une paroi. Le poids moléculaire du gaz, la rigidité de la paroi et la taille de la microbulle influencent sa durée de vie et définissent ses propriétés acoustiques. Les PCU sont injectées par voie intraveineuse dans l'organisme permettant ainsi l'amélioration de la réflexion sanguine et la visualisation de petits

vaisseaux habituellement non observables en imagerie ultrasonore conventionnelle. Ils sont aujourd'hui utilisés en clinique pour l'évaluation de la perfusion myocardique, ou la détection et la caractérisation des tumeurs du foie et/ou du sein.

Depuis quelques années, plusieurs équipes s'intéressent à l'utilisation de PCU pour la thérapie génique. En effet, il a été démontré que sous l'action d'une onde ultrasonore et en présence de PCU, il est possible de perméabiliser de manière transitoire certaines membranes cellulaires et ainsi faire pénétrer à l'intérieur des cellules différents gènes ou médicaments. Toutefois, les mécanismes de ce processus appelé « sonoporation » (Bao, Thrall 1997), restent méconnus et sont sources de nombreuses investigations aujourd'hui. Une des hypothèses retenues pour expliquer ce phénomène est le « microstreaming » créé par la bulle lorsque celle-ci est excitée par une onde ultrasonore. En effet, sous l'action d'une onde ultrasonore, la bulle crée un flux autour de sa paroi dépendant des paramètres d'excitation (fréquence, amplitude, ...) et des propriétés intrinsèques à la bulle (taille, gaz, élasticité de la paroi...). Le phénomène de « microstreaming » peut s'expliquer à partir de la théorie de Navier-Stokes (Doinikov, Bouakaz 2010).

## **Matériel et Méthodes**

Les expériences réalisées dans ce projet ont pour objectif de quantifier le flux généré par une bulle oscillante attachée à une paroi (simulant une membrane cellulaire). Les bulles réalisées sont des bulles d'air dont la taille varie entre 200  $\mu\text{m}$  et 400  $\mu\text{m}$  de diamètre. Malheureusement aujourd'hui, aucun dispositif ne permet de mesurer efficacement le flux créé par des microbulles de contraste (entre 1  $\mu\text{m}$  et 10  $\mu\text{m}$ ). Les bulles d'air sont créées et positionnées dans une chambre remplie d'eau (ou d'un autre milieu) à l'aide d'une seringue puis attachées à la paroi du fond. L'excitation ultrasonore consiste en une onde continue, créée par un générateur de fonction et transmise par un mono-élément PZT centré à 28 kHz.

Afin de quantifier le flux créé par une bulle, nous avons utilisé un système microscopique de PIV (Particle Image Velocimetry). Le système est composé d'un microscope à EPI-fluorescence inversé (Nikon TE2000-E), d'une lampe à vapeur de mercure, d'un bloc filtre et d'une caméra (Fig. 1). La source lumineuse provenant de la lampe est tout d'abord filtrée à 532 nm et est renvoyée vers la chambre contenant les bulles. Des particules fluorescentes (Duke Scientific) composées de petites sphères de polystyrène de 1  $\mu\text{m}$  sont injectées dans la chambre contenant les bulles et utilisées pour mesurer le flux généré autour de la bulle. Les particules

sont assez petites pour avoir un effet négligeable sur la vitesse du flux. La fluorescence émise par les particules est filtrée par le cube puis finalement redirigée vers la caméra.

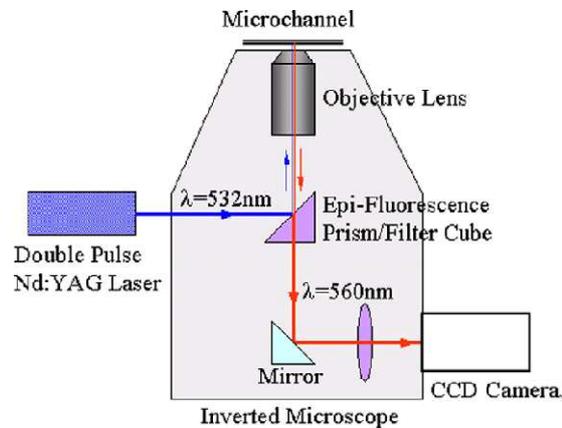


Figure1. : *Dispositif expérimental*

Une dernière étape de traitement utilisant Matlab est nécessaire afin de quantifier les différents paramètres liés au flux (vitesse moyenne, divergence, tension de cisaillement).

## Résultats

Différents films ont été réalisés à l'aide de la caméra en fonction de la taille de la bulle et du milieu environnant. La figure 2 représente la photographie d'une bulle dans l'eau dans un plan à  $50\ \mu\text{m}$  de la paroi du fond. Les tâches blanches sur l'image correspondent aux particules fluorescentes qui entrent en mouvement autour de la bulle lorsqu'une excitation ultrasonore est transmise.

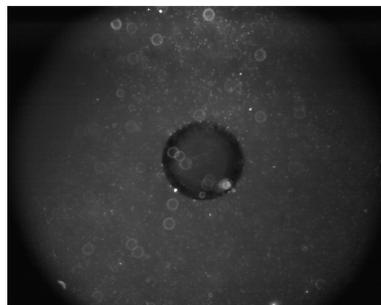


Figure 2. *Photographie d'une bulle*

La Figure 3 montre la mesure de flux obtenue autour de la bulle lorsque l'on applique une onde ultrasonore. Nous pouvons distinguer sur cette figure une forte attraction des particules par la bulle (divergence négative) ainsi que plusieurs vortex caractéristiques d'un système complexe. Cette figure fut obtenue pour un diamètre de bulle de 244  $\mu\text{m}$  ce qui correspond approximativement à la taille de résonance d'une bulle d'air pour une excitation sinusoïdale continue de 7 Vpp à 28 kHz.

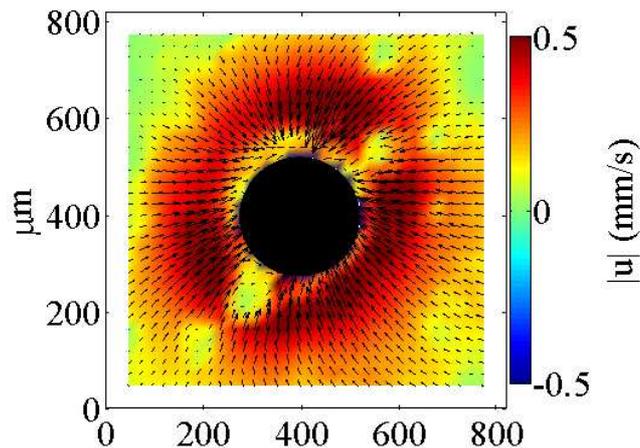


Figure 3. Représentation de vitesse de flux

A partir de ces résultats, il a été possible de calculer la vitesse moyenne du flux ainsi que la divergence et la tension de cisaillement pour différentes bulles. La Figure 4 représente la vitesse moyenne du flux en fonction de la taille de la bulle pour 18 bulles différentes. Nous pouvons distinguer sur cette courbe deux pics pour des diamètres de bulle de 244  $\mu\text{m}$  et 290  $\mu\text{m}$  respectivement. Le 1<sup>er</sup> pic correspond à la taille de résonance de la bulle. Le phénomène de « microstreaming » étant lié à des comportements non-linéaires, nous pouvons logiquement attendre à un flux plus important proche de la résonance. Le 2<sup>nd</sup> pic mesuré à 290  $\mu\text{m}$  peut être expliqué par la théorie comme un changement de direction du vecteur vitesse une fois la résonance de la bulle dépassée (Doinikov, Bouakaz 2010). Des comportements similaires ont été obtenus pour la mesure de la divergence et de la tension de cisaillement en fonction de la taille de la bulle.

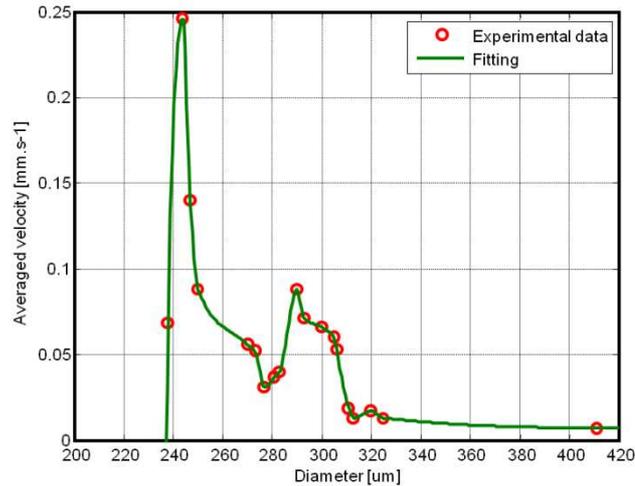


Figure 4. *Vitesse moyenne du flux en fonction de la taille de la bulle*

La Figure 5 représente la vitesse moyenne du flux en fonction de la pression acoustique à 28 kHz pour une bulle de 300  $\mu\text{m}$  de diamètre. Les mesures expérimentales montrent une augmentation de la vitesse du flux en fonction de la pression acoustique. Cette courbe peut être décomposée en 3 étapes : une croissance linéaire entre 1 kPa et 14 kPa, une augmentation brutale de la vitesse entre 14 kPa et 16 kPa puis une saturation au-delà de 16 kPa. Nous pouvons donc en déduire qu'il existe un seuil de pression autour de 14 kPa qui engendre une augmentation significative de la vitesse du flux. Nous avons constaté lors du visionnage des enregistrements vidéo, un changement brusque du comportement du flux au-delà de cette pression seuil avec une augmentation de la vitesse et du nombre de vortex mais également des variations dans la divergence.

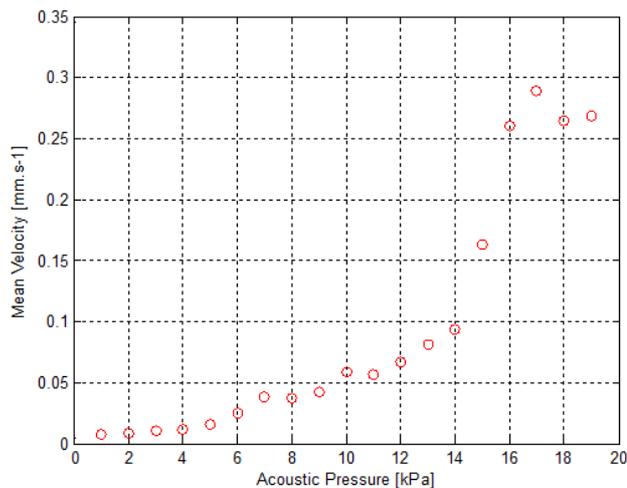


Figure 5. *Vitesse moyenne du flux en fonction de la pression acoustique pour une bulle de 300  $\mu\text{m}$  de diamètre*

## Conclusions

Ces expériences ont permis de mieux comprendre le phénomène de « microstreaming » créé par une bulle sous l'influence d'une excitation ultrasonore. Nous avons pu mettre en évidence, dans la gamme de bulles considérées, 2 pics dans la vitesse du flux liés à un comportement non-linéaire de la bulle. D'autres résultats non présentés ici à 40 kHz confirment l'hypothèse que le 1<sup>er</sup> pic observé résulte du phénomène de résonance.

Nous avons également pu mettre en évidence l'apparition d'un seuil de pression à partir duquel le flux devenait totalement chaotique et engendrait une brusque augmentation de la vitesse du flux. L'apparition de nouveaux vortex et l'augmentation significative du flux autour de la bulle pourraient se révéler comme l'une des explications du phénomène de sonoporation. En effet, la membrane cellulaire pourrait être fragilisée par ces nouvelles forces.

Finalement, nous avons évalué la réponse des bulles dans d'autres milieux (augmentant la tension de surface de la bulle) tels que le SDS ou le DTAC. L'utilisation de ces 2 milieux engendre une diminution du seuil de pression comparé à l'eau.

En conclusion, les résultats obtenus lors de ce séjour sont très encourageants et peuvent déboucher sur une publication scientifique. Toutefois, quelques manipulations restent à faire sur les autres milieux afin de comparer les résultats avec l'eau. De plus, il serait intéressant de confirmer ces tendances par des mesures plus précises en utilisant une caméra CCD avec une meilleure cadence d'images.

## Références

- Bao, S., B. D. Thrall, et al. (1997). "Transfection of a reporter plasmid into cultured cells by sonoporation in vitro." Ultrasound Med Biol **23**(6): 953-9.
- Collis, J., R. Manasseh, et al. (2010) "Cavitation microstreaming and stress fields created by microbubbles." Ultrasonics **50**(2): 273-9.
- Doinikov, A. A. and A. Bouakaz (2010) "Acoustic microstreaming around a gas bubble." J Acoust Soc Am **127**(2): 703-9.
- Manasseh, R. and A. Bouakaz "ICU 2009 Special Session 20: Microbubbles for therapy." Ultrasonics **50**(2): 258-9.
- Tranquart, F., J. Correas, et al., Eds. (2007). Echographie de contraste: méthodologie et applications cliniques, Springer.

# *Characterization of Nonlinear Viscoelastic Properties of Ultrasound Contrast Agents*

Moreschi Hélène, Novell Anthony, Callé Samuel, Defontaine Marielle, Bouakaz Ayache  
Inserm U930, Imagerie et Cerveau, Team 5, Université François Rabelais, Tours, France  
helene.moreschi@etu.univ-tours.fr

*Abstract*—Ultrasound Contrast Agents (UCAs) composed of gaseous microbubbles exhibit acoustic properties that differ from those surrounding tissue. In order to increase the contrast to tissue ratio, it is necessary to propose methods that characterize optimally the ultrasonic properties of UCAs. The aim of this study is to measure the viscoelastic properties of UCAs using a dynamic acousto-elastic method. The approach, based on the interaction of two waves, provides non-contact and localized measurements of viscoelastic and dissipative nonlinearities of UCAs. SonoVue and BR14 UCAs (BraccoResearch, GE) were so characterized at two different probing frequencies (1 MHz, 2 MHz) and two dilutions (1/100 and 1/1000). As expected very high viscoelastic and dissipative nonlinearities were obtained. Hysteresis and asymmetries in compression and expansion are observed for both viscoelastic and dissipative parameters. Same trends were found for BR14 and SonoVue. The probing pulse frequencies and the dilutions are providing different results for viscoelastic nonlinearities, whereas only dilution may have an impact on dissipative nonlinearities.

*Keywords:* contrast agent, viscoelasticity, nonlinearities, acousto-elasticity.

## Introduction

Ultrasound Contrast Agents (UCAs), composed of encapsulated gas-filled microbubbles in solution, are exhibiting high acoustic nonlinear behavior. They have shown a clear interest to enhance ultrasound contrast imaging using their high harmonic energy delivery capability (summarized in [1]). Several experimental approaches have been developed for years to assess both linear and nonlinear UCAs responses. They are mainly using either acoustical or optical techniques [2][4][5]. Particularly, extremely rapid optical methods [3][5] allowed to image individual UCAs behavior under high frequency ultrasound (US) field. In parallel models have been and are still developed to predict the microbubble dynamic (also summarized in [1]). In a different domain of investigation, we developed a low-frequency (LF) and high frequency (HF) acoustic waves coupling method to assess the level of microdamage in trabecular bone tissue [6]. This method, also called Dynamic Acousto-Elasticity

Method (DAEM), consists in measuring the HF pulses time-of-flight and amplitude variations while the LF wave is sinusoidally compressing and expanding the medium. This technique allows the measurement of both viscoelastic and dissipative nonlinearities during LF compression and expansion phases [7].

Considering the bi-phasic composition and related high level of acoustic nonlinearities of UCAs, we decide to measure the effective-medium viscoelastic and dissipative nonlinearities using this DAE Method. For the presentation of these very first and preliminary results, we have characterized two quite different UCAs: BR14 and SonoVue. We have also tested two different dilutions (1/100 and 1/1000) and at two different HF pulses (1 and 2 MHz).

We will first present briefly the DAE Method, which has been deeply described by Renaud Guillaume in [6][7]. The experimental protocol will then be presented. Second section is devoted to the presentation of the viscoelastic and dissipative nonlinearities behaviors for each protocol and UCAs. Preliminary discussion will then conclude this paper.

## Material and Method

### *A. Dynamic AcoustoElastic Method (DAEM)*

The synoptic presented in Figure 1. is illustrating the DAEM principle. A LF wave is generated by a resonant disk (attached to the shaker), transmitting in the medium, a quasi-plane continuous wave of 50 sinusoidal periods at approximately 3000 Hz, and an amplitude less than 15 kPa. These specifications are applied in the configuration considered for the following UCAs protocols. An hydrophone is recording the LF hydrostatic pressure. The LF insonification corresponds to a Mechanical Index

(MI) less than 0.3 that should induce few UCAs destruction.

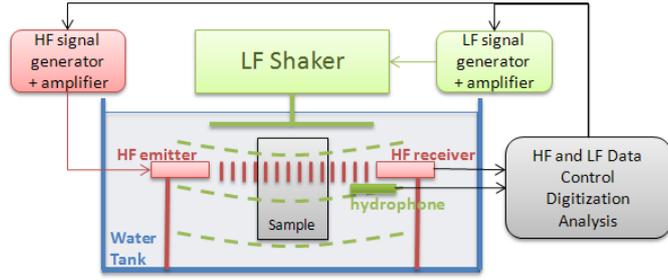


Figure 1. DAEM Synoptic.

In the mean time, repeated HF pulses (1 period) are probing the sample (typical frequency rate: 40 kHz), at 1 and 2 MHz central frequencies. The HF pulses amplitude is the result of a trade-off between a necessary high SNR for data analysis and small HF amplitudes to limit UCAs destruction or even too important resonances. It has not been measured but the HF pressure is less than 100 kPa, corresponding to very small MI ( $<0.1$ ). Besides, at 1 MHz, UCAs frequency transfer functions did not exhibit any resonance behavior. The HF pulses which have propagated through the sample are received by an identical HF transducer (plane piston, diameter 13 mm). Both LF and HF signals are then digitized over a time sequence of 80 ms at 25 MHz. The final sequence is an average of 8 sequences. Then the same sequence is repeated several times (10 to 50 times). In order to have an idea of the technique repeatability, the whole experiment was sometimes performed for a second series with a new UCAs solution (see TABLE I.).

### B. Nonlinear viscoelastic and dissipative parameters

The nonlinear viscoelastic and dissipative parameters are then calculated as function of LF instantaneous amplitude. Viscoelastic nonlinearities are obtained from the HF pulses Time-Of-Flight changes or Modulations (TOFM). The TOFM function is computed from a cross-correlation method between the reference 1<sup>st</sup> HF pulse echo (non submitted to the LF hydrostatic pressure) and the following ones of the sequence. This parameter is related to the variations of the viscoelastic modulus,  $K$ , by the following expression [7]:

$$\Delta\text{TOF} = \text{TOFM} = -\frac{L}{2\rho_0 c_0^3} \Delta K \quad (1)$$

$\rho_0$ : density;  $c_0$ : HF wave celerity;  $L$ : HF probes distance;

The nonlinear dissipative function, named Relative Amplitude Modulations (RAM), is calculated from the HF pulses amplitudes variations between the same 1<sup>st</sup> “reference” pulse and the following ones. The amplitude difference is then normalized by the 1st HF pulse amplitude. For each HF pulse,  $N^{\circ}i$ , the dissipative nonlinearity value has the following expression [7]:

$$\text{RAM}(i) = \frac{S_i - S_{\text{ref}}}{S_i} \quad (2)$$

$S_i$ :  $i^{\text{th}}$  HF signal and  $S_{\text{ref}}$ : reference HF signal amplitudes

### C. Experimental Protocol

Two different UCAs from Bracco have been tested: BR14 and Sonovue. They had similar composition sulfur hexafluoride (SF<sub>6</sub>) and perfluorocarbons gas-microbubbles encapsulated in a phospholipid envelop, respectively for Sonovue and BR14. Microbubbles diameters were between 1 and 12  $\mu\text{m}$  (mean value around 3-4  $\mu\text{m}$ ). We performed two different dilutions for both BR14 and SonoVue: 1  $\mu\text{L}/\text{mL}$  (1/1000) and 10  $\mu\text{L}/\text{mL}$  (1/100).

The UCAs were injected in a small water-tight tank filled with pure water and placed just below the resonant LF piston. For each DAE experiment, successive sequences were repeated 10 to 50 times (maximum), roughly every 40 sec, over a period of 10 to 15 minutes. Figure 2. illustrates such a sequence, where a typical LF wave signal (resonant shape in green) and HF pulses (more than 3000 pulse echoes in red) are plotted. This sequence corresponds particularly to the 10<sup>th</sup> sequence acquired with SonoVue UCAs (2MHz, dilution 1/100). On this graph, we can see the typical resonant envelop of the LF pressure (resonant disk). On the right part, a zooming has been performed (around the maximum of LF pressure amplitude) in the region where the TOFM and RAM parameters will be analyzed as functions of instantaneous LF pressure amplitude. The zooming shows clearly the compression (+15kPa) and expansion phases (-15 kPa) of the LF pressure. During each LF period, several HF bursts that have propagated through the UCAs solution might have been either accelerated or decelerated, and their amplitude were also affected. Nonlinear TOFM and RAM parameters will quantify those effects.

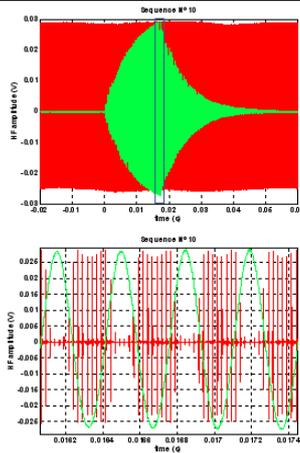


Figure 2. On the left: LF hydrostatic pressure (50 forced resonant periods in green) and approximately 10 HF pulse per LF period (Red) . On the right: zooming in the section corresponding to the maximum of LF pressure. We can notice that the HF pulses are nearly fully attenuated during LF compression phases.

TABLE I. PROTOCOL SUMMARY

<i>HF Dilution</i>	<i>1 MHz</i> <i>1/100</i>	<i>1 MHz</i> <i>1/1000</i>	<i>2 MHz</i> <i>1/100</i>	<i>2 MHz</i> <i>1/1000</i>
<b>BR14</b>	4 series 50, 21, 16, 28 sequences	1 series 11 sequences	2 series 21, 26 sequences	1 series 20 sequences
<b>SonoVue</b>	1 series 20 sequences	1 series 10 sequences	2 series 45, 30 sequences	1 series 15 sequences

## Results

This section reports the different experiments and corresponding nonlinear results obtained.

### A. Time-dependant TOFM , RAM and LF pressure amplitudes

In this section, the TOFM, RAM and LF pressure amplitude will be presented as a function of time. Each sequence lasts 80 ms. Figure 3. is presenting the time dependant TOFM (blue), RAM (red) and LF pressure (green) parameters. On the left graph, no viscoelastic or dissipative nonlinearities are measured when the LF stress is not applied (first 20 ms)). Then they rapidly increase up to the maximum of the forced LF stress (next 20 ms), then they decrease during the free-released phase of the LF pressure (20ms more) until they fully vanished when so does the LF pressure (last 20 ms).

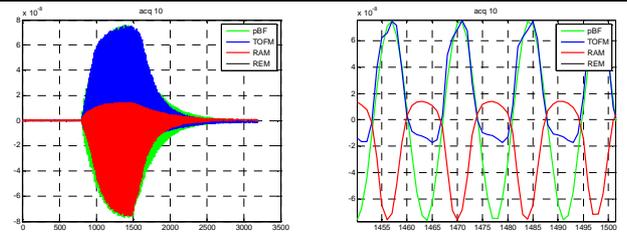


Figure 3. Left/ time-dependant TOFM (blue), RAM (red) and LF hydrostatic pressure (in green). Right/ zoom-in (LF Pressure max). Strong asymmetries for both RAM and TOFM during LF compression or expansion phases. Experiment: SonoVue UCAs at 1MHz and 1/100 dilution.

On the right a zooming of 4 LF periods of maximal amplitude are presented at the same time as TOFM and RAM parametric functions. In this particular experiment (SonoVue, 1MHz, 1/100 dilution), we clearly observe in this experiment that TOFM (blue) is in phase with compression LF pressure values and is nearly equal to zero during the expansion phases. On the contrary, RAM (in red) is out of phase with LF compression values, and slightly positive during expansion phases. The next step consists in plotting TOFM or RAM data as a function of instantaneous LF pressure amplitude, when this one has reached its maximum amplitude (rated load).

### B. Instantaneous TOFM and RAM diagrams

The graphs (Figure 4. presents the nonlinear viscoelastic (TOFM) curves as functions of instantaneous LF pressure amplitudes. Both figures shows the results obtained from the 10<sup>th</sup> DAE sequence, for BR14 (a/) and SonoVue (b/). On each graph are plotted the TOFM curves corresponding to the 4 protocols that have been considered (TABLE I. ): 1MHz-1/100 (blue), 1MHz-1/1000 (red), 2MHz-1/100 (pink), and 2MHz-1/1000 (green). The nonlinear viscoelastic TOFM curves exhibit very high values during the LF compression phases. TOFM values are much weaker during the expansion phases. These results indicate two different values of the nonlinear beta parameter (slope of TOFM versus LF pressure, see next section C.), one weak value during LF expansion and strong values during compression (see table in Figure 6. ). An hysteresis is most of the time present in compression. Usual TOFM value in water at those LF pressure amplitudes is less than 1 ns. In UCAs, TOFM reaches 250 ns.

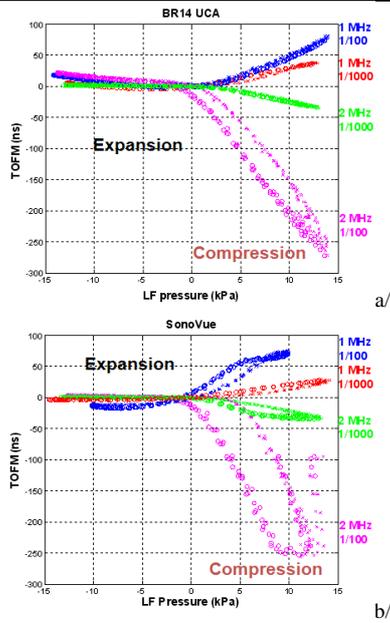


Figure 4. TOFM amplitude versus LF pressure amplitude for UCAs DAE experiments at 1MHz and 2 MHz and for 1/100 and 1/1000 dilution for BR14 (a/) and SonoVue (b/).

All those curves correspond to the 10<sup>th</sup> sequence for each protocol, so roughly 6 minutes after the first LF sequence, and nearly 10 minutes after injection. UCAs destruction might have certainly happened, but there is still enough microbubbles to exhibit high nonlinearities.

These two diagrams show also very clearly, that 2MHz HF measurements exhibit negative TOFM values in compression phases. On the contrary, experiments performed with the 1MHz transducers show positive TOFM values during LF compression. In this case, it will correspond to “negative” values of the nonlinear beta parameter, which is quite unusual. The 2MHz frequency is closer to the UCAs main resonant frequency, so they are supposed to be more easily strained, that would explained the higher TOFM values.

The RAM instantaneous diagrams (Figure 5. ) show a different result. Dissipative nonlinearities are still higher in compression phases, but not that weak during the LF expansion phase. Moreover, the curves exhibit very high level of attenuation in compression for the small dilutions 1/100, while it is clearly weaker for the higher dilutions (1/1000).

### C. Nonlinear Beta values measurements

The nonlinear beta parameter has been calculated thanks to the following expression, separately in the compression and the expansion LF pressure phases.

$$\beta = \frac{-2\rho c^3}{d} \times \frac{\Delta\text{TOF}}{\Delta P_{\text{LF}}} \quad (1)$$

$\rho$  density;  $c$ : HF wave celerity;  $d$ : HF probes distance;

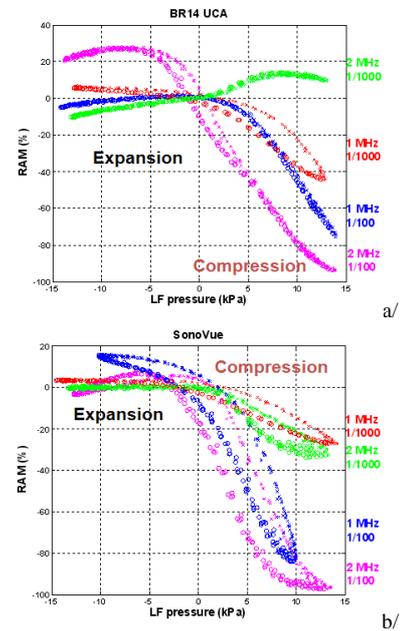


Figure 5. RAM amplitude versus LF pressure amplitude for UCAs DAE experiments at 1MHz and 2 MHz and for 1/100 and 1/1000 dilution for BR14 (a/) and SonoVue (b/).

For both UCAs, the 2MHz-1/100 dilution experiments exhibited the highest positive nonlinear beta values (more than 3000) during the compression phases. Negative high values of beta were found for the 1MHz experiments, whatever the dilution, and two to three times higher for the 1/100 dilution. In general, absolute beta values were larger for the more concentrated UCAs solutions. During the expansion phase the absolute beta values were lower than in compression. We noticed quite significant negative beta values for SonoVue in expansion. The results are summarized in the table Figure 6.

### D. Effect of experiment duration and reproducibility

We also evaluated the effect of the experiment duration and induced “microbubbles” destruction. Figure 7. shows some explicit examples of the observed behaviors. These graphs are presented 1 sequence out of 5 from the beginning of a series. We just recall here, that a sequence corresponded to an average of 8 sequences (to improve HF SNR). BR14 were quite affected by the experiment duration. Both expansion and compression TOFM

trends are changing with the sequence Number. Expansion beta values are highly decreasing while compression ones are slowly increasing. SonoVue seemed less affected by the experiment time. Some of the experimental protocols have been repeated with full change of the UCAs solution several times (see number of series in TABLE I. ). An excellent reproducibility of the TOFM and RAM curves was observed.

Seq <sup>ce</sup> N°	Time (min)	1 MHz – 1/100		2 MHz – 1/100		1 MHz – 1/1000		2 MHz – 1/1000	
		Expansion	Compression	Expansion	Compression	Expansion	Compression	Expansion	Compression
0	0	544	-435	554	3778	461	381	-274	-18
5	3	298	-806			113	-298	-24	267
10	6	153	-694	191	2402	70	-393	20	357
15	9	82	-651	152	1778			26	375
20	12	37	-659	106	1417				
25	15	30	-655						

a/ BR14 beta values calculated separately in compression and expansion

Seq <sup>ce</sup> N°	Time (min)	1 MHz – 1/100		2 MHz – 1/100		1 MHz – 1/1000		2 MHz – 1/1000	
		Expansion	Compression	Expansion	Compression	Expansion	Compression	Expansion	Compression
0	0	-316	160	-38	1333	-12	-342	7	318
5	3	-214	-675	4	1493	-24	-339	8	333
10	6	-125	-827	47	2121	-13	-247	6	327
15	9	-94	-870	62	2598			7	312
20	12			40	2278				

b/ SonoVue beta values calculated separately in compression and expansion

Figure 6. Tables summarizing the compression and expansion nonlinear beta parameter for the 4 protocols.

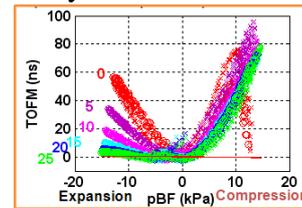
### E. UCAs frequency attenuation curves

Frequency attenuation curves have been calculated for the reference HF signal of each sequence (no LF stress applied), and also at a maximum and a minimum of the LF pressure. No clear resonant shape were observed on these frequency spectrum. Only the 2 MHz experiments exhibited small attenuation peaks at 2.8 MHz for both BR14 and at 1.3MHz and 3 MHz for SonoVue. In DAE experiments, the HF pulses must only play a probing role, so we have to be careful to not excite too much the microbubbles, at least only in their linear domain. Unfortunately we didn't measure the corresponding level of pressure amplitude transmitted into the UCAs solutions that will be done in next experiments. Small changes of the attenuation curves were however observed in compression and expansion LF pressure phases.

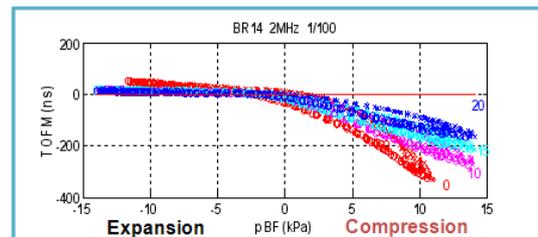
## Conclusion and Perspectives

As expected, the DAE experimental set-up applied to UCAs provided very high levels of viscoelastic

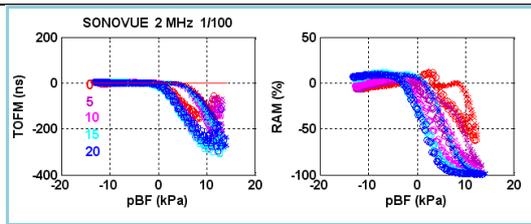
and dissipative nonlinearities with an excellent reproducibility. Corresponding nonlinear beta parameter reached values close to 3000 in some experiments, in LF compression phases. For both BR14 and SonoVue, the TOFM and RAM LF pressure-dependant diagrams exhibited strong asymmetries and hysteretic behavior. The expected resonance frequencies for these UCAs are usually close to 2.8 MHz. We effectively noticed higher nonlinear TOFM values with the 2MHz probes than with the 1 MHz ones. Moreover, the nonlinear viscoelastic curves showed different slopes for both frequencies in compression phases, corresponding to positive or negative nonlinear beta parameter. Negative values of beta in UCAs solutions have never been reported. However the TOFM measurements, related to the variations of the viscoelastic modulus, are not only measuring nonlinear elastic effects, but also nonlinear viscous effects. The homogenized micro bubbles solutions may exhibit complex and predominant viscous effects. Dissipative nonlinearities showed a quite good correlation with UCAs concentrations, and seemed less affected by the HF probe frequency. Finally we were also quite surprised to measure the most important nonlinearities values during the compression phases. Effectively, most of micro bubbles dynamic models and experiments show that the UCAs more easily expand than compress. However one paper [8] reported on SonoVue contrast agents that 40% of the population exhibited a compression-only behavior.



a/ BR14 – 1MHz – 1/00



b/ BR14 – 2MHz – 1/100



c/ SonoVue - 2MHz - 1/100

Figure 7. 1 out of 5 sequences of 3 different series of DAE experiments. TOFM curves as functions of LF pressure amplitude for a/ BR14 (1MHz-1/100 dilution), b/ BR14 (2MHz – 1/100), and c/ SonoVue (2MHz – 1/100) RAM curves are also provided for this latter one.

## References

- [1] F. Tranquart, J.M. Correas, A. Bouakaz, *Echographie de Contraste: méthodologie et applications cliniques*, Springer-Verlag France ed, 2007.
- [2] N. de Jong, M. Emmer, A. van Wamel, M. Verluis, *Ultrasonic characterization of ultrasound contrast agents*, Med. Biol. Eng. Comput, (47):861-73, 2009.
- [3] A. Bouakaz, M. Verluis, N. de Jong, *High speed optical observations of contrast agent destruction*, Ultrasound in Med. & Biol., 31(3):391-9, 2005.
- [4] W. Shi, F. Fosberg, *Ultrasonic characterization of the nonlinear properties of contrast microbubbles*, Ultrasound in Med. & Biol., 26(1):93-104, 2000.
- [5] B. Dollet, S. Van der Meer, V. Garbin, N. de Jong, D. Lohse, M. Verluis, *Nonspherical oscillations of ultrasound contrast agent microbubbles*, Ultrasound in Med. & Biol., 34(9):1465-73, 2008.
- [6] G. Renaud, S. Callé, J.P. Remenieras, M. Defontaine, *Exploration of trabecular bone nonlinear elasticity using time of flight modulation*, IEEE UFFC, 55(7): 1497-1507, 2008.
- [7] G. Renaud, S. Callé, and M. Defontaine, *Remote dynamic acoustoelastic testing: Elastic and dissipative acoustic nonlinearities measured under hydrostatic tension and compression*, Applied Physics Letters, 94(1): 011905.1–3, 2009.
- [8] N. de Jong, M. Emmer, C. Ting Chin, A. Bouakaz, F. Mastik, D. Lohse, M. Verluis, *“Compression-only” behavior of phospholipid-coated contrast bubbles*, Ultrasound in Med. & Biol., 33(4):653-6, 2007.

## *Implémentation de méthodes d'imagerie de contraste dans la plateforme échographique ouverte Multi X*

### 1 Description de la plateforme échographique ouverte Multi X

Pour les besoins de ce projet, il a été nécessaire d'acquérir une plateforme échographique ouverte permettant à la fois de transmettre des signaux arbitraires (impulsions gaussiennes, chirps, etc.), d'implémenter de nouvelles séquences d'imagerie de contraste (imagerie multi-fréquences, chirps retournés, ...) et d'acquérir les données élémentaires (traitements et reconstruction de l'image). De plus, le système devait offrir la possibilité de connecter une sonde à base de technologie cMUT (ajout d'une tension de polarisation et liberté sur l'impédance d'entrée). Dans ce contexte, notre choix s'est orienté vers la plateforme échographique Multi X WM fabriquée par la société M2M, Les Ulis, France. Le système Multi X WM se compose d'un boîtier électronique, comprenant 64 ou 128 voies indépendantes, et d'un ordinateur relié par un port USB. Des émetteurs programmables permettent la transmission de signaux arbitraires par voie et par ligne (ou tir), avec une amplitude maximale d'entrée de 80 V<sub>pp</sub> et une bande passante à l'émission comprise entre 1 MHz à 12 MHz. Le système permet de coder les signaux sur 16 000 points en émission et/ou en réception avec une fréquence d'échantillonnage variant de 10 MHz à 100 MHz. Grâce à la gestion des lois de retard sur chaque voie, la plateforme permet la focalisation électronique et la déflexion du faisceau ultrasonore. Enfin, les données élémentaires (avant la formation de faisceaux) en réception sont accessibles, offrant ainsi la possibilité d'une reconstruction d'image adaptée à la séquence d'imagerie utilisée. Le système Multi X WM est contrôlé par le logiciel Multi 2000 (Fig. 1). Le fonctionnement de ce logiciel se décompose en trois parties : configuration, réglages et acquisition.

Le panneau « Configuration » correspond à une version du logiciel CIVA (CEA, France) développé pour des applications industrielles. CIVA est un outil de simulation qui permet de définir la focalisation du faisceau ultrasonore et le champ propagé dans le milieu. Ce logiciel offre la possibilité de simuler la propagation du faisceau ultrasonore dans différents matériaux (eau, huile, air, métal, ...) et configurations (ronde, rectangulaire, sabot, ...). Plusieurs types de transducteurs peuvent être définis tels que le mono-élément, la barrette linéaire, la barrette matricielle, ... De plus, ce logiciel permet de sélectionner le type de formation de faisceau : mono-séquentielle (l'ensemble des voies émettent et reçoivent en même temps) ou pluri-

séquentielles (balayage électronique et ouverture synthétique). Enfin, CIVA offre la possibilité de choisir entre différents types de focalisation (focalisation en un point, dynamique, angle et profondeur, ...) et calcule les retards correspondants.

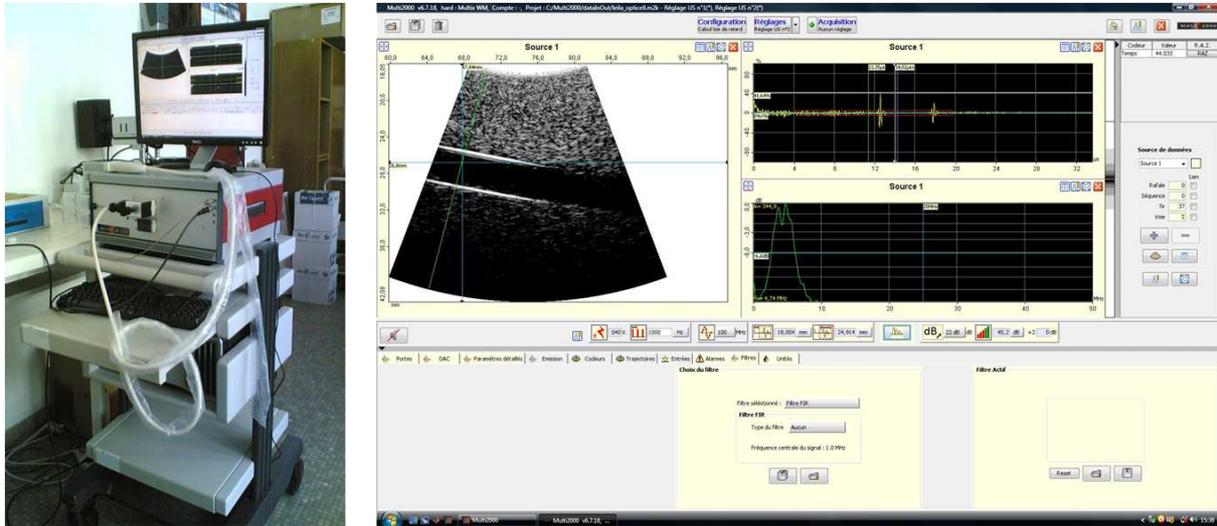


Figure 1. Plateforme échographique M2M (à gauche) et logiciel Multi 2000 (à droite)

La focalisation est une étape importante en imagerie car elle permet de concentrer l'énergie du faisceau ultrasonore dans une région d'intérêt. Les travaux menés au cours de cette thèse ont été réalisés avec des barrettes linéaires (PZT ou cMUT). La focalisation électronique permet d'agir comme une lentille. Les temps de retard sont calculés et appliqués électroniquement sur chaque élément. Les temps de retard peuvent aussi être calculés de façon à défléchir le faisceau et ainsi permettre l'exploration d'une plus grande région (Fig. 2).

La sélection des paramètres d'excitation (amplitude, fréquence, nombre de cycles, répétition des tirs (PRF), ...) et des paramètres de visualisation de l'image (fréquence d'échantillonnage, fenêtre de visualisation, gain, filtres de réception, ...) se fait sous l'onglet « Réglage » du logiciel Multi 2000 (Fig. 1). La plateforme échographique offre la possibilité de visualiser l'image en mode B (Bscan : représentation 2D en échelle de gris) ainsi qu'en mode A (Ascan : amplitude de l'écho en fonction du temps). La transformée de Fourier (FFT) d'une ligne peut également être affichée en temps réel.

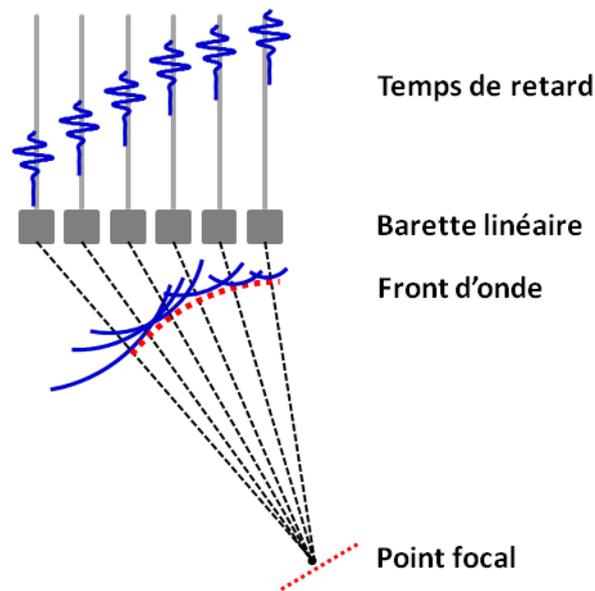


Figure 2. *Principe de la focalisation électronique*

La dernière section du logiciel correspond à l'acquisition des données. Après avoir défini une fenêtre, une cadence et un temps d'enregistrement, il est possible d'acquérir une séquence d'images.

## 2 Implémentation des principes d'imagerie médicale sur le système Multi X

Le système Multi X étant initialement destiné aux applications industrielles (CND), il a été nécessaire d'effectuer plusieurs développements afin d'adapter la plateforme échographique aux applications médicales. Des développements électroniques et informatiques importants ont eu lieu dans la durée de cette thèse permettant, aujourd'hui, de disposer d'un système performant. Les améliorations ont été réalisées en partenariat avec la société M2M selon les étapes suivantes :

- Emetteurs analogiques 64 voies (décembre 2008)
- Emission indépendante par voie (avril 2009)
- Augmentation de la capacité mémoire (août 2009)
- Emission indépendante par ligne (mars 2010)
- Optimisation du système à 128 voies (mars 2011)

Les signaux émis par l'appareil sont par défaut des impulsions gaussiennes dont il est possible de changer l'amplitude (entre 40  $V_{pp}$  et 80  $V_{pp}$ ), la longueur (de 0.08  $\mu s$  à 40  $\mu s$ ) et la

fréquence (entre 1 MHz et 12 MHz). Néanmoins, il est impossible de modifier la forme d'onde à partir du logiciel et d'implémenter des techniques multi-impulsions. D'autre part, l'acquisition réalisée par le logiciel ne permet pas d'enregistrer les données élémentaires (avant reconstruction de l'image) nécessaires pour le post-traitement des séquences multi-impulsions.

Ainsi, nous avons développé un moyen de communication entre le système Multi X (contrôlé en Java) et Matlab (utilisé pour le traitement du signal), et défini une interface de contrôle d'émission correspondant à nos besoins sous Matlab (émission de signaux gaussiens, chirps, impulsions, ...) et enfin proposé des algorithmes de reconstruction d'image adaptés aux différentes techniques d'imagerie utilisées

### 3 Implémentation des méthodes d'imagerie

Les adaptations décrites précédemment nous ont permis d'implémenter les techniques conventionnelles d'imagerie sur la plateforme Multi X. Il existe principalement deux possibilités pour implémenter les séquences d'imagerie non linéaire :

- a) La technique de multi-impulsions par image (Philips) consiste à transmettre successivement 2 (ou plus) impulsions différentes suivant la même ligne de tir (Zamorano and Garcia-Fernandez 2004). Cette technique consiste à comparer deux images réalisées successivement et permet de séparer la réponse linéaire de la réponse non linéaire du milieu. Toutefois, comme chaque ligne doit être envoyée plusieurs fois, cette technique diminue la cadence d'images (FR) et, en imagerie de contraste, augmente potentiellement la destruction des microbulles. De plus, des artéfacts sont susceptibles d'apparaître suite aux mouvements entre deux images. L'exemple présenté en Fig. 3 (gauche) présente la méthode pour l'imagerie par inversion de phases.
- b) L'imagerie de contraste cohérente (Acuson) est une technique où les diverses impulsions (de phase et d'amplitude différentes) sont transmises dans des lignes de tir différentes. Dans ce cas, la seconde impulsion est transmise dans une direction adjacente (balayage angulaire) à la première impulsion (Zamorano and Garcia-Fernandez 2004). Avec un traitement cohérent (ajustement de la phase), il devient possible de comparer les deux signaux et de supprimer la réponse linéaire dans la région comprise entre les deux lignes de la même image (Fig. 3 droite). L'imagerie de contraste cohérente permet d'augmenter la cadence d'image et de diminuer la

destruction des microbulles. Néanmoins, la résolution en ligne de l'image est dégradée et les mouvements diminuent la sensibilité de cette approche (suppression incomplète de la composante fondamentale). Cet artéfact peut être réduit en augmentant le nombre de lignes qui composent l'image.

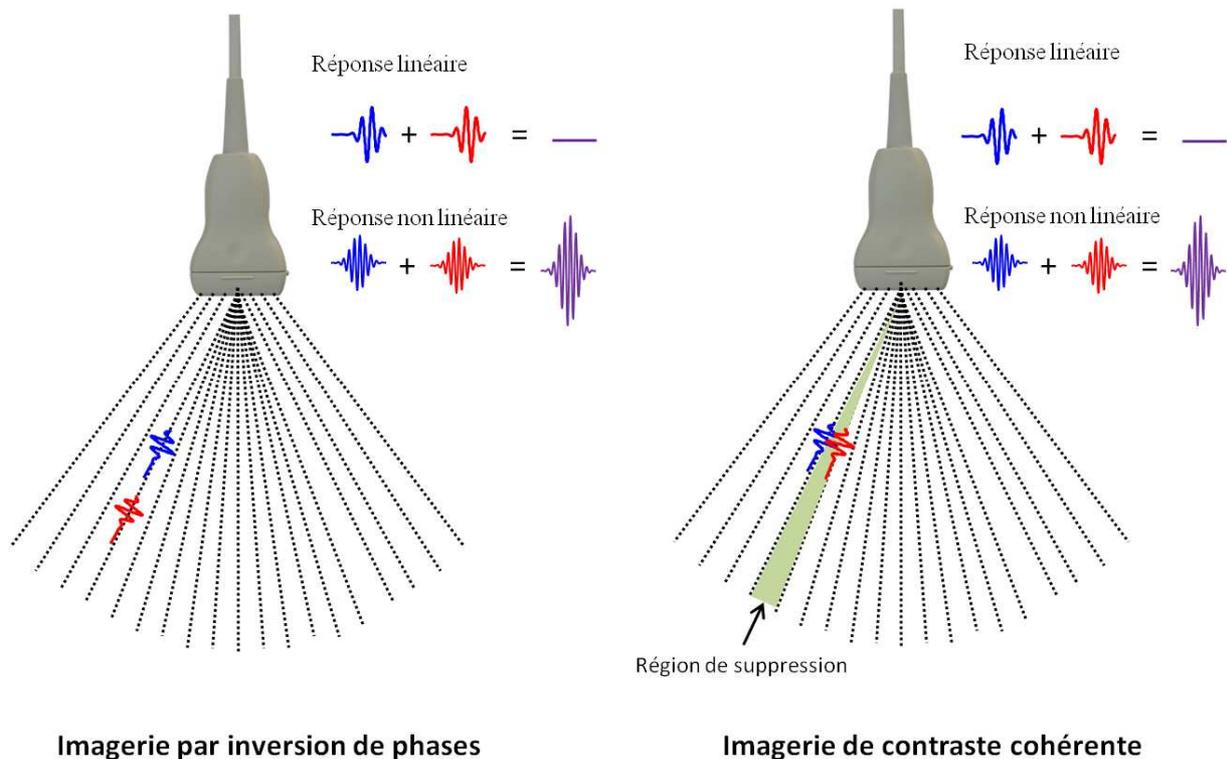


Figure 3. *Techniques de séquences d'imagerie dans un échographe*

En raison de limitation lors de l'acquisition des images, notre choix s'est orienté vers la technique d'imagerie de contraste cohérente. En effet, les données élémentaires sont nécessaires pour reconstruire l'image de manière optimale mais leur transfert vers l'ordinateur pour le traitement s'avère long en raison de leur taille importante (environ 5 secondes pour une image de 3 cm x 3 cm) rendant impossible l'implémentation de multi-impulsions par image. En pratique, les séquences d'imagerie de contraste s'implémentent en transmettant des signaux différents par ligne. Par exemple, dans le cas de l'imagerie par inversion de phases, les lignes paires émettent des impulsions positives alors que les impulsions négatives sont transmises dans les lignes impaires.

## 4 Acquisition et reconstruction de l'image échographique

Tout comme l'émission, l'acquisition des images est entièrement contrôlée par le logiciel Matlab. Les données correspondantes à l'image sont alors stockées dans une mémoire électronique de l'appareil puis transférées via un port USB vers l'ordinateur et enfin enregistrées sous Matlab. Plusieurs étapes sont ensuite nécessaires à la reconstruction de l'image :

### Acquisition

L'acquisition permet de récupérer les différents Ascans correspondant aux amplitudes de tous les échos en fonction du temps. Deux types de données peuvent être enregistrés :

Ascans sommés : Toutes les voies sont sommées électroniquement dans le système Multi X pour reconstruire une ligne RF (Matrice [nombre de lignes ; temps]). La cadence d'images est plus rapide (environ trois images par seconde) mais reste cependant limitée par le transfert des données par port USB et leur enregistrement sous Matlab.

Ascans élémentaires : Les données RF de chaque voie et de chaque ligne sont récupérées (Matrice [nombre de lignes x nombre de tirs ; temps]). Ce format permet une reconstruction personnalisée de l'image et une augmentation du SNR. Cependant, ces données ont une taille importante (e.g. 50 Mo pour une image) et l'acquisition d'une image nécessite plusieurs secondes.

D'autres paramètres comme la fréquence d'échantillonnage, la fenêtre d'observation ou encore les lois de retard peuvent être acquis.

### Focalisation en réception et application des lois de retard

Pour une reconstruction à partir des données élémentaires, il est nécessaire de considérer le temps de parcours de l'écho entre le point focal et l'élément excité. La sommation des échos de chaque voie doit se faire en phase afin d'obtenir le meilleur SNR. Le temps de retard  $T_{ret}$  à appliquer pour un élément, une ligne (angle) et pour une distance focale  $D_{foc}$  donnés, peut être obtenu en fonction des longueurs  $u_{elem}$ ,  $u_{tir}$  et  $v_{tir}$  définies dans la Fig. 4 à partir de l'équation suivante (Lingvall 2004) :

$$T_{ret} = \frac{D_{foc} - \sqrt{(u_{elem} - u_{tir})^2 + v_{tir}^2}}{c} \quad (1)$$

où  $c$  est la célérité de l'onde dans le milieu.

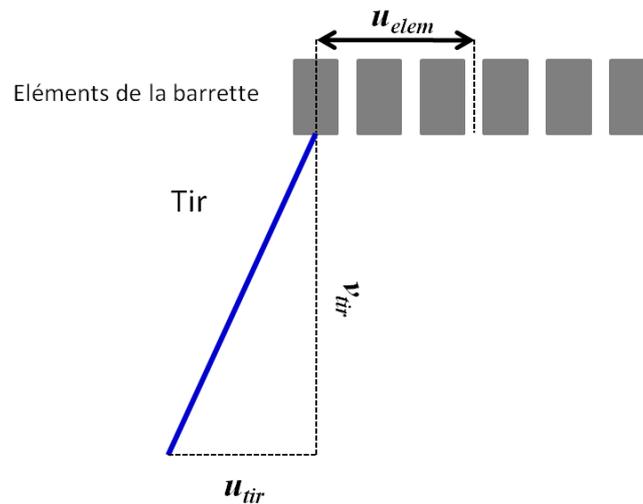


Figure 4. Paramètres de calcul des lois de retard

Il est également possible de calculer une loi focale dynamique en réception en considérant différentes profondeurs de focalisation. Cette technique permet d'accroître la sensibilité de manière homogène sur toute l'image. Toutefois, la fenêtre d'observation étant restreinte par la taille des données (2 à 3 cm de profondeur), cette technique présente peu d'intérêt dans ce cas. Dans notre cas, la focalisation est une étape fondamentale car l'imagerie de contraste cohérente impose une phase rigoureusement identique entre deux lignes consécutives afin d'optimiser la suppression dans la région d'intérêt.

### Filtrage

Un filtre numérique de Butterworth d'ordre 3 (Bellanger 1981, Prado 2000) est utilisé dans le but de supprimer les composantes continues, isoler les composantes fréquentielles (fondamentale et harmoniques) et améliorer le SNR. D'autre part, dans le cas de signaux codés, une étape de filtrage adaptatif doit être effectuée afin de retrouver la résolution axiale. Cette opération consiste en une corrélation entre l'écho reçu et un filtre optimisé (chapitre 7.2.4).

### Sommation des Ascans élémentaires

Une fois filtrés, les échos provenant de toutes les voies sont sommés afin de former les lignes RF. Chaque ligne correspond à la sommation des échos de tous les éléments pour un angle de tir. Enfin, suivant la technique d'imagerie utilisée, les lignes RF peuvent être combinées deux à deux (soustraction, sommation, multiplication).

Détection d'enveloppe

La détection d'enveloppe est utilisée pour récupérer l'information d'amplitude contenue dans l'écho ultrasonore tout en améliorant le confort visuel. Dans ce but, les enveloppes des lignes RF sont extraites à l'aide de la transformée de Hilbert (de Coulon 1984):

$$s_H(t) = \frac{1}{\pi t} * s(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (2)$$

La détection d'enveloppe s'effectue à partir du signal analytique  $s_A(t)$  :

$$s_A(t) = s(t) + js_H(t) \quad (3)$$

Par exemple, dans le cas d'un écho ultrasonore mono fréquentiel  $s(t)$ , nous pouvons écrire que :

$$s(t) = a(t) \cos(\omega_0 t + \varphi) \quad (4)$$

Avec  $a(t)$ , l'amplitude de l'écho,  $\omega_0$  la pulsation,  $t$  le temps et  $\varphi$  la phase. Sa transformée de Hilbert  $s_H(t)$  est alors égale à :

$$s_H(t) = a(t) \sin(\omega_0 t + \varphi) \quad (5)$$

Le signal analytique  $s_A(t)$  correspondant est défini par :

$$s_A(t) = a(t) e^{j(\omega_0 t + \varphi)} \quad (6)$$

L'enveloppe  $env(t) = |a(t)|$  et la phase instantanée  $\theta(t) = \omega_0 t + \varphi$  peuvent être extraites du signal analytique donné dans l'équation (6).

Compression logarithmique

La dynamique de l'enveloppe des échos ne permet pas l'observation des échos dont les amplitudes sont faibles. La compression logarithmique réduit la dynamique de visualisation et rend ainsi possible l'observation des échos de faibles amplitudes. La gamme dynamique est souvent définie comme la plage allant du niveau de réjection (correspondant au niveau de bruit) jusqu'au niveau de saturation de l'écho. Cette gamme, exprimée en décibel, est représentée sur l'image échographique en échelle de gris.

### Scan conversion

Une dernière étape consiste à afficher les données en coordonnées polaires correspondant au balayage angulaire effectué par l'ensemble des lignes.

De plus, les lignes RF peuvent être sur-échantillonnées et interpolées pour améliorer la résolution axiale et latérale de l'image.

Des optimisations en termes de temps d'acquisition et de reconstruction sont actuellement en cours de réalisation. Nous travaillons également sur l'implémentation de nouvelles méthodes de formation de faisceau visant à améliorer la vitesse et la résolution de l'image. Pour notre application, le contrôle de l'émission et de l'envoi de signaux arbitraires se révèlent essentiels pour une utilisation optimale des transducteurs cMUTs. Nous pouvons constater dans les chapitres de cette thèse que l'utilisation de cMUTs nécessite souvent une excitation adaptée à l'imagerie de contraste. De plus, les libertés qu'offrent l'appareil en termes de séquençage et d'acquisition de données permettent l'implémentation et l'évaluation de nouvelles séquences d'imagerie non linéaire.



## Liste des abréviations

2H : composante 2<sup>nd</sup> Harmonique

AWG: Générateur de Fonction Arbitraire (Arbitrary Waveform Generator)

CND : Contrôle Non Destructif

cMUT: Transducteur Ultrasonore Capacitif Micro-usiné (Capacitive Micro-machined Ultrasonic Transducer)

CR: imagerie par retournement de chirps (Chirp Reversal imaging)

CTR: Rapport Contraste sur Tissue (Contrast to Tissue Ratio)

DNF: chirp à modulation fréquentielle décroissante (Down-sweep Frequency chirp)

D-T: Diamètre-Temps

DTAC : DodecylTrimethylAmmonium Chloride

F : Composante fondamentale

FFT : Transformée de Fourier rapide (Fast Fourier Transform)

FR : Cadence d'image (Frame Rate)

HFR : Rapport Harmonique sur Fondamentale (Harmonic to Fundamental Ratio)

MI : Index Mécanique (Mechanical Index)

PCU: Produit(s) de Contraste Ultrasonore

PI: imagerie par inversion de pulses (Pulse Inversion imaging)

PIV: Vélocimétrie par Image de Particules (Particle Image Velocimetry)

PM: imagerie par modulation d'amplitude (Power Modulation imaging)

PRF : Cadence de répétition d'excitation (Pulse Repetition Frequency)

PVDF : Polyfluorure de polyvinylidene

PZT: Titano-Zirconate de Plomb, céramique

RF : Radio-Fréquence

ROI : Région d'intérêt

SDS : Sodium Dodecyl-Sulfate

SH : composante SubHarmonique

SNR: Rapport Signal sur Bruit (Signal to Noise Ratio)

THI : Imagerie harmonique des tissus (Tissue Harmonic Imaging)

UPF: chirp à modulation fréquentielle croissante (Up-sweep Frequency chirp)

## Glossaire

- $A_{el}$  : Aire des électrodes d'une cellule cMUT ( $m^2$ )
- $\alpha$  : Amplitude de la composante de compensation linéaire (V)
- $b$  : Amortissement ( $kg.s^{-1}$ )
- $\beta$  : Amplitude de la composante de compensation non linéaire (V)
- $c$  : Célérité du milieu ( $m.s^{-1}$ )
- $C$  : Capacité du cMUT (F)
- $D_{foc}$  : Distance focale (m)
- $\delta$  : Coefficient de modulation fréquentielle
- $E$  : Champ électrique ( $V.m^{-1}$ )
- $E_{mec}$  : Energie mécanique (J)
- $E_{tot}$  : Energie totale (J)
- $\epsilon_0$  : Permittivité diélectrique du vide ( $F.m^{-1}$ )
- $\epsilon_{mem}$  : Permittivité relative de la membrane du cMUT
- $f_0$  : Fréquence d'excitation (Hz)
- $f_{res}$  : Fréquence de résonance de la bulle (Hz)
- $F_{el}$  : Force électrostatique (N)
- $F_{mem}$  : Force de rappel de la membrane (N)
- $F_{tot}$  : Force totale appliquée au cMUT (N)
- $h_{eff}$  : Hauteur effective entre les électrodes d'une cellule cMUT (m)
- $h_{gap}$  : Hauteur de la cavité d'une cellule cMUT (m)
- $h_{mem}$  : l'épaisseur de la membrane (m)
- $H$  : Filtre de compression
- $I$  : Intensité (A)
- $k$  : Raideur du ressort ( $N.m^{-1}$ )
- $k_T$  : Coefficient de couplage électromécanique
- $\kappa$  : Coefficient polytropique du gaz
- $\kappa_s$  : Viscosité de la paroi de la bulle ( $kg.s^{-1}$ )
- $m$  : masse du piston (kg)
- $\mu$  : Viscosité dynamique de la bulle (Pa.s)
- $p_0$  : Pression ambiante (Pa)

$p_v$ : Pression de vapeur (Pa)

$P(t)$ : Pression acoustique (Pa)

$P_-$ : Pic de pression négative (Pa)

$Q$ : Charge sur une électrode d'une cellule cMUT (C)

$R$ : Rayon instantané de la bulle (m)

$\dot{R}$ : Vitesse instantanée de la bulle (m.s<sup>-1</sup>)

$\ddot{R}$ : Accélération de la bulle (m.s<sup>-2</sup>)

$R_0$ : Rayon initial de la bulle (m)

$s$ : Echo ultrasonore

$s_A$ : Signal analytique

$s_H$ : Transformée de Hilbert

$\sigma_x$ : Variance

$\sigma$ : Tension de surface (N.m<sup>-1</sup>)

$\rho$ : Masse volumique du milieu (kg.m<sup>-3</sup>)

$T$ : Temps (s)

$T_{ret}$ : Temps de retard (s)

$u_{elem}$ : Distance entre l'élément considéré et le centre de la barrette (m)

$u_{tir}$ : Distance entre l'élément considéré et le point focal (m)

$v_{tir}$ : Distance entre l'élément considéré et le point focal (m)

$V$ : Tension (V)

$V_{ac}$ : Tension d'excitation (V)

$V_{crit}$ : Tension de collapse (V)

$V_{dc}$ : Tension de polarisation (V)

$\omega$ : Pulsation de l'onde (rad.s<sup>-1</sup>)

$\varphi$ : Phase de l'onde (rad)

$\varphi_{xy}$ : Fonction d'intercorrélation

$x$ : Signal d'excitation

$\chi$ : Elasticité de la paroi de la bulle (N.m<sup>-1</sup>)

$z$ : Déplacement de la membrane du cMUT (m)

$z_{crit}$ : Déplacement critique de la membrane du cMUT (m)

# Imagerie de contraste ultrasonore avec transducteurs capacitifs micro-usinés

## Résumé

Les produits de contraste ultrasonore constituent un véritable apport pour l'imagerie échographique et sont aujourd'hui utilisés en clinique pour l'évaluation de la perfusion cardiaque ou encore la détection de tumeurs. Depuis quelques années, les transducteurs capacitifs micro-usinés (cMUTs) se présentent comme une alternative intéressante aux transducteurs piézoélectriques classiques et offrent certains avantages comme une large bande passante. Nous proposons dans cette thèse d'évaluer le potentiel de cette technologie pour l'imagerie de contraste. Dans un premier temps, notre étude s'est orientée vers l'adaptation des cMUTs à l'imagerie non linéaire. Ensuite, de nouvelles méthodes de détection de contraste, basées sur le comportement spécifique des microbulles, ont été développées pour exploiter les avantages de la technologie cMUT. Comparés aux méthodes conventionnelles, les résultats obtenus montrent une meilleure visualisation des agents de contraste par rapport aux tissus environnants. L'utilisation de cMUTs améliore l'efficacité de ces méthodes démontrant, ainsi, leur intérêt pour l'imagerie de contraste.

Mots clés : Echographie de contraste, cMUT, imagerie non linéaire, microbulle, compensation, harmoniques, CTR, chirps.

## Abstract

Using ultrasound contrast agents, many clinical diagnoses have now been improved thanks to new contrast dedicated imaging techniques. Contrast agents are now used routinely in cardiology and in radiology to improve the detection and visualization of blood perfusion in various organs (e.g. tumors). Since a few years, Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUTs) have emerged as a good alternative to traditional piezoelectric transducer. cMUTs provide several advantages such as wide frequency bandwidth which could be further developed for nonlinear imaging. In this dissertation, we propose to exploit cMUT for contrast agent imaging. Firstly, the excitation signal was adapted to suppress the inherent nonlinear behavior of cMUT. Then, new detection methods based on specific acoustic properties of microbubbles have been developed and evaluated with a cMUT probe. Results show a good suppression from tissue responses whereas echoes from microbubbles are enhanced. Furthermore, the efficiency of each method is improved by the use of cMUT revealing the potential of this new transducer technology for contrast agent detection.

Keywords: Contrast agent imaging, microbubble, nonlinear imaging, chirp, contrast to tissue ratio, cMUT, compensation, harmonic components.