

6 - L'imagerie ultrasonore non linéaire

F. Tranquart*, N. Grenier**

• Médecine Nucléaire et Ultrasons - CHU Bretonneau - Tours

** Radiologie - CHU Pellegrin - Bordeaux

La prise en compte récente du concept non-linéaire dans l'imagerie échographique a totalement modifié l'exploration ultrasonore tissulaire ou médiée par les produits de contraste. Ce concept repose sur une observation ancienne de la réponse non-linéaire des bulles gazeuses dans un champ acoustique (1). Cette observation a conduit à observer la présence de hautes harmoniques de la fréquence fondamentale incidente dans le signal ultrasonore rétrodiffusé après interaction avec une bulle. La prise en compte des fréquences harmoniques dans le traitement du signal ultrasonore a ouvert la voie à une imagerie ultrasonore nouvelle, l'imagerie non-linéaire avec des implications majeures dans la pratique actuelle et future.

Bases physiques.

Les tissus et principalement l'eau sont des milieux non-linéaires en dehors de la présence de produits de contraste qui eux ont des propriétés non-linéaires parfaitement établies comme l'a démontré P. Burns en 1996 (2).

Quand une onde ultrasonore, de fréquence donnée ω fondamentale (harmonique 0), traverse un tissu, en l'absence de réponse non linéaire, la vitesse de propagation de cette onde est constante et le signal réfléchi qui est la conséquence des interfaces et des inhomogénéités tissulaires est un signal d'amplitude importante à la fréquence ω .

Dans un tissu présentant des propriétés non-linéaires, d'autres signaux d'amplitude non nulle à des fréquences multiples de ω soit $2\omega, 3\omega...$ mais également à des fréquences plus faibles dites subharmoniques soit $\omega/2, \omega/4...$ sont détectés (3,4). Ces signaux harmoniques sont la conséquence de l'influence du tissu sur la propagation de l'onde ultrasonore (4), tissu qui est comprimé par les pressions positives et dilaté par les pressions négatives. La vitesse de propagation de l'onde sonore ne sera donc pas constante comme dans un milieu linéaire. Cette vitesse c est fonction de la célérité initiale c_0 et de la vitesse de déplacement des éléments du milieu qui transmettent la perturbation, de la forme $c = c_0 + \beta\mu$ avec μ , vitesse de l'élément et β coefficient de non linéarité du milieu (1). A chaque instant, les pics positifs de l'onde, en raison d'une compression tissulaire à ce niveau, auront une vitesse de propagation plus élevée que les pics négatifs où existe une relaxation tissulaire (5,6,7).

Les microbulles soumises à un champ ultrasonore se comportent en fait plus comme des diffuseurs dont l'effet sera maximal si les bulles sont dans un liquide et que la longueur d'onde ultrasonore est grande devant le diamètre de la bulle. Les réponses des produits de contraste ultrasonore au champ ultrasonore sont fortement dépendantes de la paroi et du gaz composant la microbulle dont la fréquence de résonance se situe dans la gamme des fréquences ultrasonores utilisées dans le domaine médical. Toutefois, la taille moyenne des microbulles et la distribution autour de cette moyenne jouent un rôle notable sur la fréquence de résonance, celle-ci étant largement influencée par la plus grande taille des bulles de l'échantillon avec une chute rapide avec l'augmentation de taille.

La calibration initiale des bulles est donc un élément déterminant même si des modifications surviennent à

l'intérieur du compartiment vasculaire après l'injection. Si l'on considère une bulle stable sans champ ultrasonore, celle-ci est en équilibre sous la différence de pression de part et d'autre de la surface mais soumise aux variations de pression vasculaire durant le cycle cardiaque. En présence d'un champ ultrasonore de faible intensité, la microbulle aura tendance à augmenter de taille. Lorsque la fréquence ultrasonore incidente est proche de la fréquence de résonance de la microbulle, les bulles vont osciller autour de leur position d'équilibre augmentant alors l'énergie rétrodiffusée. L'utilisation de puissance acoustique modérée (environ 100 mW/cm^2) correspondant selon les machines à un indice mécanique voisin de 0,7 fait que ces oscillations sont dissymétriques générant des déformations de surface en raison des différences temporelles et spatiales entre phase de compression et de dilatation qui vont être à l'origine des fréquences harmoniques (8, 9,10,11). La variation de rayon d'une bulle de gaz parfait non encapsulée est exprimée par l'équation de Rayleigh-Plesset (12) qui rend compte des variations dissymétriques de rayon des microbulles à l'origine des fréquences harmoniques détectées. La présence d'une enveloppe modifie la réponse de la bulle au champ ultrasonore en fonction de la rigidité de celle-ci. L'utilisation de puissance acoustique élevée correspondant selon les machines à un indice mécanique supérieur à 1 va amener la rupture de la paroi de bulle. Ceci est à l'origine d'un signal très intense avec perte de cohérence de phase qui sera aisément détecté.

Formation de l'image.

La prise en compte des signaux harmoniques et subharmoniques dans la formation de l'image impose l'utilisation de capteurs large bande dont la plage de fréquence comprend la fréquence fondamentale et les fréquences harmoniques que l'on souhaite utiliser. Par exemple, pour une fréquence fondamentale de 2 MHz, la prise en compte de la subharmonique de 1 MHz et de l'harmonique de 4 MHz impose une bande de fréquence utile de 1 à 4 MHz. Ceci n'est totalement réalisable qu'avec les capteurs récents qui ont une large plage fréquentielle du fait des nouveaux matériaux utilisés.

La difficulté dans la formation de l'image à partir de signaux harmoniques consiste à limiter l'absence de perturbation réciproque entre la fréquence fondamentale et les fréquences harmoniques ou subharmoniques à l'émission et la réception, nécessitant donc un contrôle parfait de ces plages fréquentielles (17).

Deux grands principes sont utilisés : le filtrage fréquentiel et l'imagerie d'inversion de phase.

Le filtrage fréquentiel (5) repose sur une émission parfaitement contrôlée dans la plage fréquentielle fondamentale et une réception également parfaitement contrôlée dans la plage fréquentielle harmonique retenue. Ceci est réalisé par un contrôle de la forme du pulse ultrasonore à l'émission avec filtre passe-bas qui ne permet pas l'émission à des fréquences plus élevées et réception avec filtre passe-haut qui ne permet pas la prise en compte de la plage fréquentielle fondamentale. La difficulté de cette méthode tient à la forme du pulse et aux fréquences de coupure du filtre qui doivent permettre de ne pas perdre trop de signal mais également éviter les perturbations conjointes des plages fréquentielles. L'avantage est une cadence image non modifiée aux dépens d'une possible diminution de la résolution axiale.

L'imagerie d'inversion de pulse (1) repose sur la différence de réponse des tissus aux hautes et basses pressions acoustiques après émission sur une même ligne de 2 impulsions quasi simultanées mais de phase opposée amène la réception de signaux différents, fonction de la réponse linéaire ou non-linéaire des tissus.

La réponse linéaire conduit à 2 signaux réfléchis de même forme mais déphasés de 180° et dont la somme s'annule. A l'inverse, la réponse non-linéaire des tissus à ces deux impulsions consiste en deux signaux non symétriques dont la somme est non-nulle et proportionnelle aux propriétés non-linéaires du tissu insonifié. Les limites de cette séquence sont la sensibilité aux mouvements des tissus entre les 2 impulsions et la diminution de la cadence image.

Une variante de l'imagerie d'inversion de pulse a été récemment proposée avec émission de pulses déphasés de 180° sur 2 lignes contigües. La prise en compte de la phase des signaux réfléchis permet alors d'éliminer le signal fondamental et de ne conserver que le signal harmonique. Cette méthode autoriserait le maintien d'une cadence image élevée.

Impact sur l'image échographique.

Du fait de la génèse des harmoniques au cours de la propagation de l'onde ultrasonore, l'amplitude du signal s'accroît progressivement avec la distance par rapport au capteur jusqu'à une distance où l'absorption trop marquée de la fréquence fondamentale amène alors une décroissance de la réponse tissulaire (13, 14). Cependant l'amplitude des signaux harmoniques reste toujours plus faible que celle des fréquences fondamentales. Si l'on néglige l'atténuation de l'onde induite, l'amplitude P_2 de la seconde harmonique à une distance d dans l'axe de propagation peut être prévue par l'équation suivante (4,5) :

$$P_2 = \left(1 + \frac{B}{2A}\right) \frac{P_0^2 \Pi F}{C_0^3 \rho} d$$

avec B/A : constante non-linéaire du tissu

F : fréquence fondamentale

ρ : densité tissulaire

c_0 : vélocité du pic négatif de l'onde

d : distance considérée

P_0 : pression acoustique de l'onde fondamentale.

La quasi absence de réponse non-linéaire des tissus superficiels participe à la faible détérioration de l'image alors qu'en imagerie linéaire la présence de graisse et les couches cutanées superficielles en raison des inhomog nit s et des aberrations de phase sont parmi les principales causes de distorsion de l'onde ultrasonore. La perturbation due aux interférences entre les lobes latéraux et les tissus superficiels qui ont un effet défocalisant est nettement diminuée en comparaison de l'imagerie fondamentale en raison de la faiblesse des signaux harmoniques générés (15,16). Les fréquences fondamentales dans l'axe du faisceau correspondant au maximum d'énergie génèrent des harmoniques d'intensité élevée alors que les ondes diffusées, les lobes latéraux et d'élévation produisent des ondes harmoniques d'intensité faible, que l'on peut considérer comme non détectables. L'échelle dynamique des signaux harmoniques est plus faible que celle des signaux fondamentaux. L'amplitude des ondes acoustiques, des renforcements postérieurs ou des queues de comète est

doublée en imagerie harmonique par rapport à l'imagerie fondamentale, renforçant la qualité diagnostique. Ces différents facteurs permettent d'accroître le contraste intrinsèque de l'image.

La prépondérance des harmoniques dans le centre du faisceau ultrasonore où la pression acoustique est maximale rend compte d'une certaine autofocalisation améliorant la résolution dans l'axe du faisceau. Ces différentes propriétés conduisent à une amélioration de la résolution latérale. La fréquence plus élevée des signaux harmoniques par rapport à la fréquence fondamentale permet une amélioration de la résolution axiale par diminution de la longueur d'onde. L'utilisation de fréquences d'émission basses amène une légère détérioration de la résolution axiale qui peut être considérée comme compensée par l'amélioration de la résolution de contraste.

La puissance acoustique utilisée ne diffère pas en imagerie harmonique de l'imagerie fondamentale puisque l'obtention de signaux harmoniques dépend de la propagation du signal fondamental dans les tissus.

Dans le cas précis des microbulles, les interactions entre ondes ultrasonores et bulles dans la zone proximale entraînent une atténuation de la puissance acoustique en profondeur qui peut expliquer des différences de réponse harmonique en profondeur. La position des microbulles par rapport au point focal de la sonde peut également jouer un rôle dans les différences de réponse..

Applications cliniques.

L'imagerie non-linéaire non destructive.

En l'absence de produits de contraste les propriétés non-linéaires des tissus sont exploitées pour l'obtention d'images au contraste augmenté pour une meilleure qualité diagnostique. Tous les organes sont concernés : le cerveau en imagerie transcrânienne, le cœur, l'abdomen (foie, rein, pancréas), le pelvis, le fœtus. Les applications en imagerie superficielle ont été pour l'heure moins développées. Ces applications que chacun a pu valider dans sa pratique quotidienne ont fait l'objet de différents articles confirmant l'apport d'informations complémentaires pour une meilleure prise en charge des patients. La clarté des images obtenues à des profondeurs d'exploration importante permet dans un certain nombre de cas de se passer du recours à une imagerie endocavitaire (transoesophagienne ou transvaginale) pour la détection d'anomalies (2, 6, 18, 19).

En présence de produits de contraste, l'utilisation d'index mécaniques faibles ($MI \approx 0,7$) exploite au mieux les propriétés non-linéaires des microbulles en limitant leur destruction. La durée d'examen dépend alors quasi exclusivement de la durée de vie naturelle des microbulles dans le compartiment sanguin. Ceci permet la réalisation d'angiographie ultrasonore dynamique temps réel à haut contraste et ouvre la voie à des protocoles d'exploration comportant une phase artérielle, veineuse et/ou tissulaire pour la caractérisation de lésions.

Imagerie non-linéaire destructive.

Dans cette application réservée aux agents de contraste, l'utilisation de puissances acoustiques élevées ($MI \geq 1$) amène la rupture des parois des microbulles produisant un signal aux caractéristiques non-linéaires fortes. Ce signal sera donc aisément détecté avec l'inconvénient de son caractère fugace puisque les microbulles ont été détruites. Ceci a été particulièrement développé pour la détection de lésions intra-hépatiques en imagerie B avec une sensibilité comparable à celle du scanner spiralé. Ceci a également ouvert la voie à la recherche de

détermination de débit sanguin par la technique dite de « refilling effect ».

En effet dans l'espace vasculaire insonifié, après une impulsion, les microbulles présentes sont détruites.

L'intensité du signal détecté lors de l'impulsion suivante sera proportionnelle à la quantité de bulles nouvelles présentes, elle-même fonction du débit sanguin et du délai de latence entre les impulsions.

Applications futures

La complémentarité actuelle des systèmes d'échographie et des produits de contraste ultrasonores ouvre la voie à des applications plus fines de ces produits. Il n'est pas illusoire de penser que de véritables séquences d'imagerie ultrasonore contenant des impulsions à différentes fréquences et réception aux fréquences fondamentales et harmoniques permettent encore d'améliorer la qualité des images et la spécificité de réponse tissulaire pour une meilleure caractérisation.

Les applications thérapeutiques médiées par des microbulles devraient bénéficier de ces méthodes d'imagerie autorisant un repérage de la zone cible grâce aux produits de contraste sans destruction de ceux-ci par utilisation d'un index mécanique faible suivi d'une destruction massive ciblée par utilisation de puissances acoustiques importantes.

Université Paris Cité - UFR Biomédicale - DIU ETUS ET DIMEA

Annexe : Equation de Rayleigh-Plesset (11).

$$\rho R R'' + \frac{3}{2} \rho R'^2 = p_{go} \frac{(R_0)^{3\Gamma}}{(R)} + p_v - p_{lo} - \frac{2\sigma}{R} - \delta_t \omega \rho R R' - p_{ac}(t)$$

$$p_{go} = \frac{2\sigma}{R_0} + p_{lo} - p_v$$

$$\delta_t = \delta_{rad} + \delta_{vis} + \delta_{th} + \delta_f$$

$$\delta_f = \frac{Sf}{m\omega}$$

avec : R = rayon instantané de la microbulle ; R_0 = rayon initial de la microbulle

R' et R'' = dérivées première et seconde du rayon instantané de la microbulle

ρ = densité du milieu environnant

p_{go} = pression initiale du gaz au sein de la microbulle

Γ = exposant polytropique du gaz

p_v = pression de vaporisation

σ = coefficient de tension de surface

δ_t = constante d'amortissement totale

ω = fréquence angulaire du champ acoustique incident

$p_{ac}(t)$ = pression acoustique en fonction du temps

δ_{rad} = coefficient de déperdition d'énergie sous forme de rayonnement

δ_{th} = coefficient de déperdition d'énergie dû à la conduction thermique

δ_{vis} = coefficient de déperdition d'énergie dû à la viscosité du milieu liquidien

δ_f = coefficient de déperdition d'énergie dû aux forces de friction internes (à l'intérieur de la paroi)

S_f = paramètre de friction de la paroi

m = masse effective du système bulle-liquide.

Références :

1. PN Burns, D H Simpson, MA Averkiou. Nonlinear Imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000 ; 26 : S19-S22
2. PN Burns: Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 1996; 51: 50-55.
3. WK Law, LA Frizzell, F Dunn: Determination of the non-linearity parameter B/A of biological media. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11: 307-318.
4. TG Muir, EL Cartensen: Prediction of nonlinear acoustic effects at biomedical frequencies and intensities. *Ultrasound Med Biol* 1997; 6: 345-357.
5. TS Desser, T Jdrzejewicz, C Bradley. Native tissue harmonic imaging : basic principles and clinical applications. *Ultrasound Quaterly* 2000 ; 16 : 40-48
6. F Tranquart, V Eder, N Grenier, L Pourcelot. Clinical use of harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 889-894
7. L Filipczynski, T Kujawska, R Tymkiewiwz, J Wojcik. Nonlinear and linear propagation of diagnostic ultrasound pulses. *Ultrasound Med Biol* 1999 ; 25 : 285-299.
8. DO Cosgrove, MJK Blomley, V Jayaram, P Nihoyannopoulos. Echo-enhancing (contrast) agents. *Ultrasound Quaterly* 1998 ; 14 : 66-75
9. HC Starritt, FA Duck, VF Humphrey. Forces acting in the direction of propagation in pulsed ultrasound fields. *Phys Med Biol* 1991 ; 36 : 1485-1494.
10. HC Starritt, FA Duck, AJ Hawkins, VF Humphrey: The development of harmonic distortion in pulsed finite-amplitude ultrasound passing through liver. *Phys Med Biol* 1986; 31: 1401-1409.
11. DL Miller. Frequency relationships for ultrasonic activation of free microbubbles, encapsulated microbubbles , and gas-filled micropores. *J Acoust Soc Am* 1998 ; 104 : 2498-2505
12. P Dawson. The physics of ultrasound bubble contrast agents in *Textbook of Contrast Media* par P Dawson, DO Cosgrove et RG Grainger, 1999, Eds Isis Medical Media
13. CM Sehgal, GM Brown, RC Bahn, JF Greenleaf: Measurement and use of acoustic nonlinearity and sound speed to estimate composition of excised livers. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 865-874.
14. B Ward, AC Baker, VF Humphrey: Nonlinear propagation applied to the improvement of resolution in diagnostic medical ultrasound. *J Acoust Soc Am* 1997; 101: 143-154.
15. T Christopher: Finite amplitude distortion-based inhomogeneous pulse echo ultrasonic imaging. *IEEE Trans Ultrason ferroelectrics Frequency control* 1997; 44: 125-139.
16. DN Rubin, N Yazbek, D Homa: Why does tissue harmonic imaging improve image quality: a quantitative examination demonstrating side-lobe suppression. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 127A.
17. G Freiherr.: Harmonic imaging: what it is, how it works. *Diagnostic Imaging Europe* June 1998; HU6-HU7.
18. RS Shapiro, J Wagleish, RB Parsons, A Stancato-Pasik, HC Yeh, R Lao: Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. *AJR* 1998; 171:1203-1206.
19. M Kornbluth, DH Liang, A Paloma, I Schnittger. Native tissue harmonic imaging improves endocardial border definition and visualization of cardiac structures. *J Am Soc Echocardiogr* 1998 ; 11 : 693-701

Légendes des figures :

Figure 1: Schéma explicatif des modifications de célérité de l'onde ultrasonore (à gauche: en trait plein en l'absence de propriétés non-linéaires et en trait pointillé en présence de propriétés non-linéaires) dans les tissus avec genèse des fréquences harmoniques tissulaires

Figure 2: Comportement des microbulles en présence d'un champ acoustique d'intensité variée: à faible intensité avec augmentation de taille de la bulle, à puissance modérée avec vibrations harmoniques et à puissance élevée avec rupture de la paroi.

Figure 3: Signaux ultrasonores générés en présence de bulles à puissance faible sans fréquences harmoniques (a) et à puissance modérée avec harmoniques importantes du fait des vibrations particulières de la bulle (b).

Figure 4: Intensité relative des signaux reçus à la fréquence fondamentale et à la seconde harmonique, fréquences qui doivent être incluses dans la bande passante du transducteur. Le recours à un filtre permet la séparation de ces fréquences.

Figure 5: Technique d'inversion de pulse qui utilise deux pulses simultanés déphasés de 180° .

A: la prise en compte des propriétés linéaires donne deux signaux opposés dont la somme est nulle.

B: la prise en compte des propriétés non-linéaires donne deux signaux dont la somme est non-nulle et dépendante de l'intensité des signaux harmoniques détectés.