

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 超音波對比劑與諧振成像(I)

### Ultrasound Contrast and Harmonic Imaging

計畫編號：NSC 88-2213-E-002-013

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：曹建和 台灣大學電機系副教授

#### 一、中文摘要

本計畫的主要工作在於架設實驗系統進行研究，配合對比劑的使用及孔徑函數的最佳化以提升都卜勒及諧振成像模式之效能，進而加強腫瘤之良、惡性判別及偵測準確度的能力。

本年度的主題為架設都卜勒實驗系統，進行水槽實驗量測發射波形對都卜勒信號之關係，同時設計諧振成像系統及量測不同孔徑函數所對應的波束圖。

利用這套系統，我們已進行下列實驗並獲得成果：模擬並量測不同孔徑函數的波束圖，並且運用於諧振成像。

**關鍵詞：**對比劑，腫瘤偵測，諧振成像，都卜勒系統，超音波影像

#### Abstract

To enhance the echo of blood flow, contrast agent can be applied and blood echo of large vessel or heart can be detected. For the purpose of tumor detection, system must be able to detect blood flow in capillary. To further enhance the blood echo, a new technique named harmonic imaging can be applied.

Since harmonic imaging is not a standard function in current medical ultrasound systems, we are going to build several experimental systems for doing contrast Doppler imaging and contrast harmonic imaging. The major efforts in this research are to evaluate the SCR improvement factor of contrast agent and to find an optimal array aperture function for residual imaging reduction.

With this system, several experiments and simulations are performed and some

results have been achieved: beam patterns of different aperture functions, and application on second harmonic imaging.

**Keywords:** contrast agent, tumor detection, harmonic imaging, Doppler system, ultrasonic image

#### 二、緣由與目的

腫瘤的早期檢查與判別在現代醫學上是一個極為重要的課題。由於惡性腫瘤周圍的血流量與其他正常組織或良性腫瘤通常有很大的差異性，所以細微血流的觀察對於腫瘤的診斷有很大的影響。對比劑具有提升血流都卜勒信號強度之能力，配合諧振成像技術之應用則可提高血液和周圍組織之對比，對於腫瘤之偵測具有很大的助益。

在目前現有的儀器中，大多是當腫瘤已經發展成異常組織後才能夠檢查得出，由於在時效上已經產生了延遲，轉移的可能也大為提升，對於治癒率有很大的影響。根據研究指出，腫瘤剛開始只是個異常細胞，經由分裂而形成惡性細胞，但此時並無立刻增殖與侵害的能力。而由一個單純的異常細胞，發展成一個腫瘤的重要分界點便是在於血脈化(vascularization)。一旦這個惡性細胞釋放一種稱之為血管新生因素(TAF-tumour angiogenesis factor)的化學物質，促進血脈形成，它便具有急速成長的能力了。正常血管的新陳代謝緩慢，僅有0.1%的內皮細胞會進行分裂，然而一旦被TAF刺激，會有20%的內皮細胞會合成DNA和進行分裂，微血管便會從各方面延伸到腫瘤之內。其周圍的血流量會與其他周圍的正常組織有著很大的差異性[17]，特別是在惡性腫瘤上，這種情況更為

明顯。因此如果能夠對於身體的狀況，隨時在血流量的變化上觀察，相信對於腫瘤的早期檢查，以及對於惡性與良性的區別[18-20]，是會有很大的助益的。

而在 blood-flow 方面的研究，由於血液本身信號微弱，目前也僅止於分析對比劑的濃度對於整體 Doppler 信號強度的改善狀況[16]。然而，即使能夠辨別、顯示某些組織的存在，對於腫瘤的檢查也有幫助，但是由於目前的成像方向在解析度上具有一定的限制，能夠檢查出來的時機似乎稍嫌遲緩，而且更重要的是，這些作法所帶來的準確度都不足，無法提供有效的判斷。不過我們認為對比劑的功能應該不止於此，因此，我們覺得如果能將對比劑的使用，針對於組織血流量的研究上，特別是對於腫瘤的形成與判斷，應該可以得到更具有說服力的結果。

### 三、諧振成像系統的功能

諧振成像也是利用注射對比劑來成像，但是它利用的是對比劑對超音波信號所產生的非線性反應[6-11,13]，而不是線性反應的 echo 信號。並不是所有的對比劑都會有良好的非線性反應，一般的對比劑是由膠囊包裹著氣體微氣泡 (gas microbubble)，非線性反應的程度與膠囊的機械特性和大小有關，較軟的膠囊非線性反應較好，較適用於諧振成像。根據文獻中的記載，注射 0.01ml/kg 的 SHU 508 就可以將 echo 信號提高 7dB 之多，echo 增強的程度遠超過血液中稀疏的散射體(scatter)所能得到的 echo 值[2]。此外，有關一些對比劑之聲波特性的研究顯示，back-scattered coefficient 存在極值且與超音波頻率和微氣泡大小有關，表示會有共振(resonance)現象。氣泡本身有自己的振盪頻率，在這個頻率下，氣泡吸收和散射超音波的效率特別高。一般常用的對比劑，微氣泡的直徑約在  $3\mu\text{m}$  左右，並可推得其共振頻率約在 3MHz 附近，正好是醫用超音波診斷機常用的頻率。微氣泡非線性反應的大小和聲壓的大小也有關[12,15]，當聲壓大到一

個程度後，氣泡就會產生非線性移動 (non-linear motion)，而諧波就跟著產生。

在諧振影像中，有對比劑的血流部分 echo 會比周圍組織強，與一般 B-mode 影像相反。而且對比會上升，SCR(signal-to-clutter ratio, 訊號-雜散波比)甚至可以提高 30dB 之譜[5]。一些新種類的對比劑產生諧波的比例更高，有的甚至會使諧波的能量高過基頻的能量，這將使未來諧振成像的品質更為提升。研究顯示，將諧振成像應用於人體的 vertebrobasilar system 影像時，同樣是使用 Levovist 這種對比劑，相對於傳統的 B-mode 對比影像 (contrast image)，諧振成像能夠偵測到更多的 cerebellar arteries。空間解析度 (spatial resolution) 更好，cerebellar arteries 的分枝常常可見，而脊髓髓 (spinal cord) 的靜脈網狀組織 (venous plexus) 也只有諧振影像才看得到[4]。將諧振影像應用於動物 (兔子和土撥鼠) 的肝臟腫瘤偵測時，配合對比劑 FSO69，只要很少的劑量，包括腫瘤部分的 vasculature 和肝臟的 paranchyma 部分即可被清楚地加強。加入對比劑後，腫瘤和周圍正常組織的亮度隨時間的變化不同，使得腫瘤很容易被偵測出來。而若只使用對比劑來做傳統的對比影像，肝臟的 paranchyma 看不清楚。諧振成像提升 SNR (signal-to-noise ratio, 訊雜比)，加強了血流偵測的能力[14]。另一文獻中的記載則是提到在動物組織中，諧振成像將 SCR 提高了 40 倍[3]。

雖然諧振成像大大地提高了影像的品質，但是我們仍可從影像中發現有非對比劑 echo 的存在，即在沒有對比劑的地方也有諧波的 echo。事實上，尚未注入對比劑時，諧振影像中即可看到一些殘存的部分[14]。而在注入對比劑後，這些部分仍會存在，這就是所謂的殘像 (residual image)，是我們所不想要的。為了進一步改善諧振影像的品質，我們必須將殘像消除。殘像形成的主因，是探頭髮射脈波時會漏出一部分能量至諧波，而在組織中被散射回來的關係。本年度計畫的要點之一，就是研究發射孔徑處理 (transmit aperture

processing), 利用陣列(array)孔徑函數(aperture function)的變化將殘像的信號強度減至最低, 提升影像的對比[1]。影像對比上升之後, 我們便有機會可以看到更細微的血管, 也更有機會提早發現腫瘤的存在。當然, 這就必須配合動物或臨床實驗來做了。另一方面, 我們也希望透過長期的研究, 深入了解做諧振成像時系統架構上的需求為何, 以期能對國內的產業發展有所助益。

#### 四、結果與討論

本研究使用陣列波束成形技術來改進諧振影像之殘像干擾問題, 以下為其原理簡述, 詳細請參考[32]。在陣列式諧振成像系統中由物體受到超音波照射所產生的諧振信號波束為(OH), 由發射系統部分所產生的諧振信號

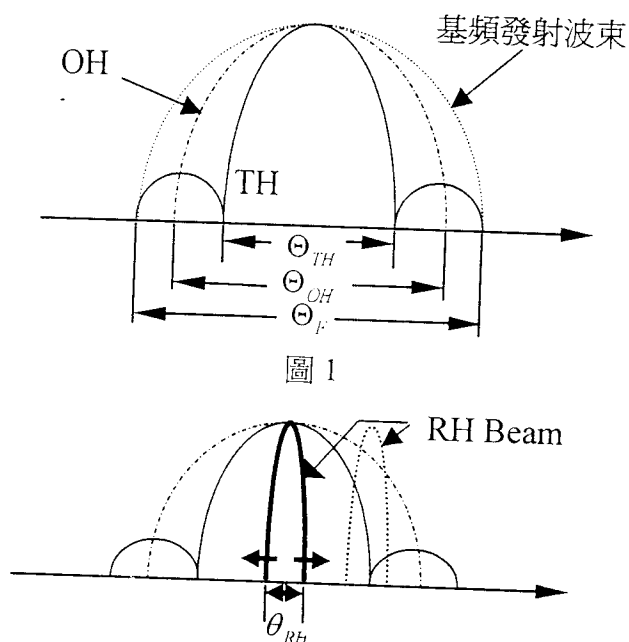


圖 2. 可以選擇在不同位置接收

波束為(TH), 如圖 1 所示。在接收時如果使用較多的陣元, 則接收波束(RH)會較發射波束為窄, 同時可以選擇不同位置接收, 如圖 2 所示。如果控制在 TH 強度最小的位置, 則可以降低殘像的影響, 我們稱這種方法為 notching[32]。

實驗的方法是在發射時使用 4 個陣元, 接收時使用 16 個陣元, 對一根鐵線進

行實驗, 如圖 3 所示。圖 3(a)為發射 2MHz、接收 4MHz 所得結果, 在強度上減少了 11.70dB。圖 3(b)則是發射 4MHz、接收 4MHz 所得結果, 在強度上減少了 15.92dB, 可以看出此種做法對於發射系統所產生的諧振信號有更多的衰減, 對於由

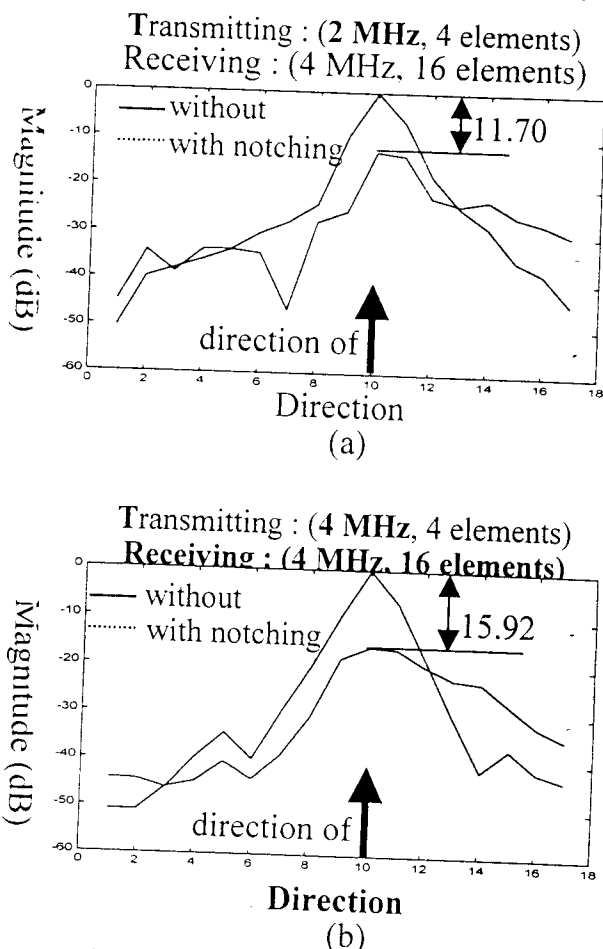


圖 3 Angular response of single wire

物體受到超音波照射所產生的諧振信號影響較少, 兩者相差 4.22dB。圖 4 為一組使用本技術。以我們自製的陣列系統所成出來的影像。其左圖為一次諧波右圖為二次諧波的影像。從圖上可發現二次諧波影像裡的點狀物已清晰很多。

#### 五、計畫成果自評

本實驗系統可以進行部分的諧振成像實驗, 由於使用探頭為 32 個陣元之凸型陣列探頭, 在發射角度的選擇上有其先天的限制, 不如相位陣列探頭來的精確。再者由於只有單一陣元接收, 且無法達到真正

的即時系統，在都卜勒實驗上有所限制，這也是進行對比劑實驗時所必須面臨的問題。

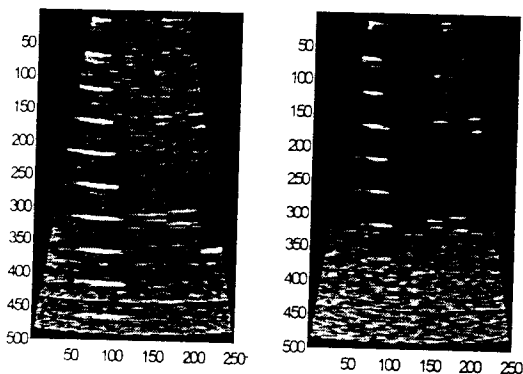


圖 4 一次諧波與二次諧波(右圖)的影像

## 六、參考文獻

- [1] S. Krishnan and M. O'Donnell, "Transmit aperture processing for non-linear contrast agent imaging," *Ultrasonic Imaging*, vol. 18, pp. 77-105, 1996.
- [2] P. N. Burns, "Harmonic imaging with ultrasound contrast agents," *Clinical Radiology*, vol. 51, Suppl. 1, pp. 50-55, 1996.
- [3] B. A. Schrope and V. L. Newhouse, "Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement," *Ultrasound in Med. & Biol.*, vol. 19, no. 7, pp. 567-579, 1993.
- [4] G. Seidel and M. Kaps, "Harmonic imaging of the vertebrobasilar system," *Stroke*, vol. 28, pp. 1610-1613, 1997.
- [5] P. N. Burns, J. E. Powers, D. H. Simpson, A. Brezina, A. Kolin, C. T. Chin, V. Uhlendorf and T. Fritsch, "Harmonic power mode Doppler using microbubble contrast agents: an improved method for small vessel flow imaging," in *1994 IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1547-1550, 1994.
- [6] N. de Jong and L. Hoff, "Ultrasound scattering properties of Albunex microspheres," *Ultrasonics*, vol. 31, no. 3, pp. 175-181, 1993.
- [7] N. de Jong, R. Cornet and C. T. Lane'ee, "Higher harmonics of vibrating gas-filled microspheres. Part one: simulations," *Ultrasonics*, vol. 32, no. 6, pp. 447-453, 1994.
- [8] N. de Jong, R. Cornet and C. T. Lane'ee, "Higher harmonics of vibrating gas-filled microspheres. Part one: measurements," *Ultrasonics*, vol. 32, no. 6, pp. 455-459, 1994.
- [9] A. Prosperetti, L. A. Crum, K. W. Commander, "Nonlinear bubble dynamics," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 83, no. 2, pp. 502-514, Feb. 1988.
- [10] N. de Jong, P. Frinking, F. ten Cate and P. van der Wouw, "Characteristics of contrast agents and 2D imaging," in *1996 IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1449-1458, 1996.
- [11] L. Hoff, P. C. Sontum and B. Hoff, "Acoustic properties of shell-encapsulated, gas-filled ultrasound contrast agents," in *1996 IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1441-1444, 1996.
- [12] V. Uhlendorf and C. Hoffmann, "Nonlinear acoustical response of coated microbubbles in diagnostic ultrasound," in *1994 IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1559-1562, 1994.
- [13] P. D. Krishna and V. L. Newhouse, "Second harmonic characteristics of the ultrasound contrast agents Albunex and FSO69," *UMB.*, vol. 23, no. 3, pp. 453-459, 1997.
- [14] Y. Kono, F. Moriyasu, T. Nada, Y. Suginoshta, T. Matsumura, K. Kobayashi, T. Nakamura and T. Chiba, "Gray scale second harmonic imaging of the liver: a preliminary animal study," *UMB.*, vol. 23, no. 5, pp. 719-726, 1997.
- [15] V. Uhlendorf, "Physics of ultrasound contrast imaging: scattering in the linear range," *IEEE UFFC.*, vol. 41, no. 1, pp. 70-79, Jan. 1994.
- [16] D. P. Frush, D. S. Babcock, K. S. White and L. L. Barr, "Quantification of intravenous contrast-enhanced Doppler power spectrum in the rabbit carotid artery," *UMB.*, vol. 21, no. 1, pp. 41-47, 1995.
- [17] P. N. T. Wells, M. Halliwell, R. Skidmore, A. J. Webb and J. P. Woodcock, "Tumour detection by ultrasonic Doppler blood-flow signals," *Ultrasonics*, vol. 15, pp. 231-232, Sept. 1977.
- [18] I. M. Ramos, K. J. W. Taylor, R. Kier, P. N. Burns, D. P. Sower and D. Carter, "Tumor vascular signals in renal masses: detection with Doppler US," *Radiology*, vol. 168, no. 3, pp. 633-637, 1988.
- [19] K. J. W. Taylor, I. M. Romas, D. Carter, S. S. Morse, D. P. Sower and K. Fortune, "Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features," *Radiology*, vol. 166, pp. 57-62, 1988.
- [20] K. J. W. Taylor, I. M. Romas, S. S. Morse, K. L. Fortune, L. Hammers and C.R. Taylor, "Focal liver masses: differential diagnosis with pulsed Doppler US," *Radiology*, vol. 164, pp. 643-647, 1987.
- [21] B. D. Steinberg, *Principles of Aperture and Array System Design*. John Wiley & Sons, 1976.
- [22] K. J. Parker, T. A. Tuthill, R. M. Lerner and M. R. Violante, "A particulate contrast agent with potential for ultrasound imaging of liver," *UMB.*, vol. 13, no. 9, Sept. 1987.
- [23] P. M. Morse and C. Ingard, *Theoretical Acoustics* (Chap. 8, pp. 421-428). McGraw Hill, New York, 1968.
- [24] T. D. Tyler, J. Ophir and N. F. Maklad, "In vivo enhancement of Ultrasonic image luminance by aqueous solutions with high speed of sound," *Ultrasonic Imaging*, vol. 3, pp. 323-329, 1981.
- [25] J. Ophir, A. Gobuty, R. R. Mewhirt and N. F. Maklad, "Ultrasonic backscatter from contrast producing collagen microspheres," *Ultrasonic Imaging*, vol. 2, pp. 67-77, 1980.
- [26] L. Hoff, "Acoustic properties of ultrasonic contrast agents," *Ultrasonics*, vol. 34, pp. 591-593, 1996.
- [27] I. J. Fink, D. L. Miller, T. H. Shawker, M. Girton and K. Morrish, "Lipid emulsions as contrast agents for hepatic sonography: an experimental study in rabbits," *Ultrasonic Imaging*, vol. 7, pp. 191-197, 1985.
- [28] J. A. Jensen, *Estimation of blood velocities using ultrasound*, Cambridge Univ. Press, 1996.
- [29] K. K. Shung and G. A. Thieme(Ed.), *Ultrasonic scattering in biological tissues*. CRC Press, 1993.
- [30] P. N. T. Wells(Ed.), *Advances in ultrasound techniques and instrumentation*. Churchill Livingstone Inc., 1993.
- [31] K. J. W. Taylor, P. N. Burns and P. N. T. Wells(Ed.), *Clinical applications of Doppler ultrasound*. Raven Press, 1988.
- [32] S. W. Huang, C. Y. Wu and J. Tsao, "Second harmonic leakage suppression by notching," in *1998 IEEE Ultrasonics Symposium*.
- [33] F. Fosberg, B. B. Goldberg, Y. Wu, J. Liu, D. A. Merton and N. M. Rawool, "Harmonic imaging with gas-filled microspheres: initial experiences," *International Journal of Imaging Systems and Technology*, vol. 8, pp. 69-81, 1997.