

非线性造影超声成像数值仿真方法*

程双毅¹⁾ 郁钧瑾¹⁾ 付亚鹏¹⁾ 他得安¹⁾²⁾³⁾ 许凯亮^{1)2)3)†}

1) (复旦大学信息科学与工程学院, 生物医学工程中心, 上海 200438)

2) (复旦大学, 集成芯片与系统全国重点实验室, 上海 201203)

3) (复旦大学义乌研究院, 义乌 322000)

(2023年3月5日收到; 2023年5月4日收到修改稿)

近年来, 基于微泡非线性的造影超声技术得到了长足发展. 对比传统线性超声成像, 非线性造影超声在克服杂波滤除挑战的同时, 能进一步提高成像分辨率. 仿真可为超声成像新机制和技术研究提供有效工具, 是计算声学期长期关注重点. 目前广泛采用的声场仿真工具主要基于有限元法、解析法、 k 空间伪谱法和时域有限差分法等实现. 有关组织非线性参数仿真已有较为成熟的解决方案. 然而, 因未考虑微泡非线性特点, 仍不适于微泡非线性造影超声仿真分析. 本文从微泡非线性出发, 结合经典 k 空间伪谱法求解组织的超声回波, 进而基于修正 Rayleigh-Plesset 方程数值计算微泡处的受迫振荡响应, 提出了一种非线性造影超声成像仿真方法. 随后, 结合平面波成像方法, 分别仿真了单个微泡和成簇微泡的 B 超图像, 并结合不同对比度脉冲序列成像策略 (脉冲反转、幅度调制、幅相调制和阵元交替) 和不同平面波发射角度验证了方法有效性. 相关技术有助于基于微泡非线性的造影超声技术发展.

关键词: 非线性超声仿真, 超声微泡, 非线性超声成像, Rayleigh-Plesset 方程**PACS:** 43.25.Yw, 43.35.Yb, 43.20.Fn, 43.60.-c**DOI:** 10.7498/aps.72.20230323

1 引言

在中等声压下, 稳态超声微泡会受激产生周期性膨胀和收缩运动^[1], 发射的基频声波经反射延展后, 产生具有丰富非线性谐波频率的回波. 而与超声微泡不同, 在小振幅摄动下, 人体组织振动主要是线性的, 即回波信号频谱和发射信号频谱相同, 仍旧聚集在基频附近. 微泡所特有的强非线性特点, 为区分组织和微泡回波信号提供了新途径. 近年来, 基于微泡非线性发展而来的造影超声成像正是利用了微泡这一高散射和高共振的声学性质, 在包括血流血管动力学成像在内的临床超声应用中发挥了重要作用^[2-5].

因非线性超声成像具有频率高、衰减强和信号

分析相对复杂的特点, 相关非线性造影超声成像技术方法一直是超声研究热点和难点^[6]. 1996年, Brock-Fisher 等^[7]提出通过调制 2 个连续发射超声波的幅度, 在回波中提取非线性回波成分. 1999年, Juin-Jet 和 David^[8]提出脉冲反转法, 即反转两个连续超声波的发射极性, 实现了对线性反射体散射信号的去除, 而仅保留非线性偶次谐波信号. 1999年, Haider 和 Chiao^[9]将脉冲反转法的相位调制与幅度调制相结合, 通过振幅和极性两个参数实现线性回声抵消, 并能同时保留奇偶各次谐波信号. 2001年, Mor-Avi 等^[10]提出对超声波进行功率调制来获取非线性信号, 并通过猪的心肌灌注和左室壁局部运动, 发现非线性造影可以提高超声心动图对心肌缺血的诊断. 2002年, Bouakaz 等^[11]提出应用超谐波分量来进行非线性造影成像, 通过

* 国家自然科学基金 (批准号: 12274093, 11974081) 和上海市青年科技启明星计划 (批准号: 20QC1400200) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: xukl@fudan.edu.cn

特殊设计的相控阵超声探头进一步提升成像对比组织比。2004年,刘贵栋等^[12]对医学超声谐波成像技术作了综述,指出对比增强造影成像能扩大非线性现象,加强谐波信号,降低发射声强,有利于提升超声安全性。2009年,胡兵等^[13]将超声谐波造影技术应用于前列腺癌的诊断,有效提高了病灶的检出率。2012年,Couture等^[14]提出平面波对比造影超声成像,在相同的总声能下降低了超声微泡的破坏比,显著提高了长时序超声成像帧率、成像对比度和信噪比。2014年,Maresca等^[15]将非线性造影超声成像应用到微血管内窥成像中,通过鸡胚实验体现了其组织-血流区分能力。2020年,Muleki-Seya等^[16]提出了超声径向调制成像方法,通过低频超声波激励微泡在其谐振频率下发生反复膨胀和收缩运动,并将另一用来成像的高频超声波反射为丰富的非线性回波信号,提高了微泡检出比率和非线性造影超声的成像对比度。2021年,Brown和Hoyt^[17]比较分析了对比多脉冲序列(contrast pulse sequencing, CPS)组合成像策略的优势,将非线性造影超声成像应用到了大鼠后腿血管的超分辨率超声成像中,提高了每帧中超声微泡的检出数量,同时缩短了图像的采集时长。

超声成像仿真分析方法可为在体实验提供重要参考。基于数值计算,可灵活进行参数设置,按照成像策略进行仿真设计,高效指导超声实验设计;此外,仿真结果可与在体实验进行对比,给成像方法研究带来便利。当前,业界主要发展了3种经典的超声成像仿真方法。1996年,Jenson^[18]发布了Field II软件,根据空间脉冲响应概念,通过线性系统理论来解析求解脉冲波和连续波情况下的超声场,即将空间脉冲响应和激励函数作卷积来得到空间中某一位置的超声场信息,常见的线性传播场问题都得以解决。1999年,Hallaj和Cleveland^[19]通过时域有限差分(finite-difference time-domain, FDTD)算法计算网格上每个节点的泰勒级数展开得到的离散差分逼近空间维数和时间偏导数,得到了生物医学超声中的声压场和温度场仿真。2006年,Padilla等^[20]进一步用FDTD算法仿真建模了超声波在骨小梁体中的三维传播,预测得到的声衰减与实验测量值非常吻合。2012年,Treeby等^[21]将声波传播过程中的时域模拟问题建模为基于3个耦合一阶偏微分方程(Westervelt方程的推广形式)的解,并使用 k 空间伪谱法来求解,

以更少的时空网格点精确解释了线性声波和非线性声波传播情况。2011年,余锦华和汪源源^[22]将超声成像模拟算法分为基于线性假设和非线性假设两大类,基于Khokhlov-Zabolotskaya-Kuznetsov (KZK)模型和Full-wave模型的数值方法求解超声成像过程;2019年,Martin等^[23]进一步利用 k 空间伪谱法对超声波在水和层状吸收流体介质中的非线性传播进行建模,并实验验证了仿真方法可以对声场信息进行精确模拟。上述经典方法能够解决超声波的线性和非线性传播问题,包括模拟生理流动的组织、血管壁和血液等。鉴于造影超声微泡尺寸通常约数微米,远小于成像声波波长,传统的有限元法、 k 空间伪谱法和FDTD方法客观上要求获得介质的精细网格划分和声速分布,若需要对微泡和组织进行精细非线性建模,则需要微米以下的网络尺寸,对于数个至数十厘米大尺度成像空间的仿真运算,运算量较大。因此,对于超声微泡的成像仿真中,普遍将其当作一般强散射点,而未能全面考虑其固有声学非线性特性。

鉴于非线性造影超声成像非常重要,并且当前仍缺乏适用于微泡非线性成像仿真的高效解决方案,适用于超声微泡造影成像的仿真方法研究亟待深入。为解决微泡非线性定量仿真的需要,相关算法要解决以下难点:1)仿真计算造影微泡在超声激励下的非线性振动和回波信号;2)得到单个微泡的造影成像点扩散函数,以分析不同对比多脉冲策略下超声成像性能;3)可以控制变量地研究微泡各项物理参量,为其设计制备工作提供理论支撑。

理论上,微泡回波信号可通过微泡运动状态方程来计算得到。Rayleigh-Plesset方程等流体动力学方程可对造影微泡在超声脉冲下的响应进行系统性的解释^[24,25]。据此,本文以修正Rayleigh-Plesset方程作为微泡声学非线性的理论基础,结合 k 空间伪谱法,发展了一种非线性造影超声成像的仿真方法。进一步地,得到浸润在组织或血流中单个微泡的超声成像结果,包括回波信号的时域和频域分析,以及点扩散函数形态。本文可为在体非线性造影超声成像提供数值验证平台,包括得到不同物理参数的各种品牌微泡的非线性响应进行分析,以及定量研究不同对比多脉冲序列成像策略下的成像质量,结合应用场景测试优化成像参数等。

2 基本原理

2.1 k 空间伪谱法

k 是一个空间频率概念, 是标准空间在傅里叶变换下的对偶空间^[26]. k 空间信号分布 $S(k \in \mathbb{R}^n)$ 与标准空间信号分布 $s(r \in \mathbb{R}^n)$ 变换关系如下:

$$s(r) = A \int S(k) e^{-ikr} dk \quad (1)$$

其中, A 为包含 2π 等相关因子的比例常数, i 为虚数单位, n 为空间维数, r 为标准空间变量.

伪谱法是应用在空间域求解微分方程的全局方法, 通过在整个区域内选取格点构建网络进行离散化处理后, 选取基函数并构造插值函数来计算各个格点上变量值的空间导数. 对于适用于均匀无损介质的标准线性波动方程, 时间导数存在精确的有限差分格式, 可以将二阶波动方程、相应的耦合一阶守恒方程和压力密度关系近似离散化到 k 空间的一个算子 (即 k 空间算子); 而对于非均匀介质的非线性情况下, 尽管时间离散化不再精确, 但当扰动很小时, k 空间算子仍能减少与时间倒数有限差分近似相关的不必要数值色散, 计算得到每个时间步长内声压场的变化情况, 高效准确地模拟超声场^[27].

在静态、各向同性和无黏性介质的假设下, 结合压力-密度关系, 将欧拉坐标系下声波传播的流体力学动量守恒和质量守恒方程写作耦合形式^[21]:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0} \nabla p, \quad (2a)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -(2\rho + \rho_0) \nabla \cdot \mathbf{u} - \mathbf{u} \cdot \nabla \rho_0, \quad (2b)$$

$$p = c_0^2 \left(\rho + \mathbf{d} \cdot \nabla \rho_0 + \frac{B}{2A} \frac{\rho^2}{\rho_0} - L\rho \right), \quad (2c)$$

其中, \mathbf{u} 为粒子速度, ρ 为微泡内气体密度, p 为微泡处声压, ρ_0 为液体密度, c_0 为液体声速, \mathbf{d} 为粒子位移矢量, $B/(2A)$ 为非线性声参量 (A 代表声学系统的一次非线性系数, B 代表声学系统的二次非线性系数), L 为损失算子.

以求解方程 (2) 为例, (2a) 式中的粒子速度 \mathbf{u} 通过显式的一阶正差分求解, (2b) 式中的微泡内气体密度 ρ 通过隐式的一阶正差分求解, 守恒方程用傅里叶配置 k 空间伪谱法以离散形式表示, 则^[21]:

$$\frac{\partial}{\partial \xi} p^n = \mathcal{F}^{-1} \{ ik_\xi \kappa \mathcal{F} \{ p^n \} \}, \quad (3a)$$

$$u_\xi^{n+1} = u_\xi^n - \frac{\Delta t}{\rho_0} \frac{\partial}{\partial \xi} p^n, \quad (3b)$$

$$\frac{\partial}{\partial \xi} u_\xi^{n+1} = \mathcal{F}^{-1} \left\{ ik_\xi \kappa \mathcal{F} \left\{ u_\xi^{n+1} \right\} \right\}, \quad (3c)$$

$$\rho_\xi^{n+1} = \frac{\rho_\xi^n - \Delta t \rho_0 \frac{\partial}{\partial \xi} u_\xi^{n+1}}{1 + 2\Delta t \frac{\partial}{\partial \xi} u_\xi^{n+1}}, \quad (3d)$$

式中, \mathcal{F} 和 \mathcal{F}^{-1} 分别表示空间傅里叶正负变换; 上标 n 和 $n+1$ 分别表示当前时间点和下一时间点的函数值; k_ξ 为 ξ 方向上的波数; Δt 为时间步长; κ 为 k 空间算子,

$$\kappa = \text{sinc}(c_{\text{ref}} k \Delta t / 2), \quad (4)$$

其中, $k^2 = \sum_\xi k_\xi^2$, c_{ref} 为参考声速.

2.2 超声微泡的声学非线性理论

声压较低 (< 50 kPa) 的情况下, 微泡响应接近线性, 可以通过 Medwins 方程^[28] 和 Rayleigh-Plesset 方程^[29] 来对封装气泡的声学特征 (散射、衰减) 进行理论描述; 中等声压 (50 — 200 kPa) 的情况下, 微泡会发生非线性振荡, 并从而在回波信号中产生谐波和次谐波, 可以通过修正的 Rayleigh-Plesset 方程来描述^[30]; 若声压进一步增大 (> 200 kPa), 超声波将导致微泡发生破裂^[31], 影响回波信号的同时还易产生空化效应, 空化会产生很大的局部声压, 会造成局部组织损伤.

在理论分析中, 有以下假设: 假设微泡内的气体是理想的, 并根据气体定律压缩和膨胀; 微泡被认为是球对称的, 体积由单个变量半径定义; 微泡被无限大且具有恒定黏度的液体包围, 并且微泡的运动是球对称的; 假设超声场的波长远大于微泡直径, 仅关注微泡表面的运动; 假设外压在微泡压缩和膨胀阶段保持恒定, 并且短时间暴露于超声波下微泡没有整流扩散.

声压较低 (< 50 kPa) 时, 小振幅条件下, 微泡的运动方程可以描述为^[32]

$$m \frac{d^2 x(t)}{dt^2} + \beta \frac{dx(t)}{dt} + sx(t) = F_{\text{driv}}(t), \quad (5)$$

其中, m 为微泡质量; β 为有关于耗散的机械阻力; s 为系统刚度; F_{driv} 为微泡受到的超声驱动力; $x(t)$ 为微泡壁相对于初始半径的径向位移, 即 $x(t) = R(t) - R_0$, $R(t)$ 为微泡实时半径, R_0 为微泡平衡半径.

将此运动方程转换为有关微泡半径和压强的形式,即流体力学中用来描述在无限体积的液体中球形气泡动力学特征的常微分方程——Rayleigh-Plesset 方程^[33]:

$$\frac{P_B(t) - P_\infty(t)}{\rho_0} = R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 + 4\mu_0\frac{\dot{R}}{R} + \frac{2\sigma_0(R)}{R}, \quad (6)$$

其中, $P_B(t)$ 为微泡内气压, $P_\infty(t)$ 为周围的液体压力, μ_0 为周围液体的黏度, $\sigma_0(R)$ 为表面张力^[34].

中等声压 (50—200 kPa) 时, 微泡会发生非线性振荡. 修正包裹在微泡周围组织液体的运动状态, 并考虑外加超声波声压后经流体动力学建模:

$$\rho_0 \left(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) = P_\infty(t) - P_0 - P_{ac}(t) - \frac{R}{c_0} \cdot \frac{dP_B(t)}{dt}, \quad (7)$$

式中, P_0 为环境压力, $P_{ac}(t)$ 为超声声压信号.

结合 (7) 式的边界条件, 将方程 (6) 整理为超声波声压和微泡半径关于时间的微分方程, 即得到修正 Rayleigh-Plesset 方程来描述微泡非线性振荡^[24]:

$$\begin{aligned} & \rho_0 \left(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) \\ &= \left[P_0 + \frac{2\sigma_0(R_0)}{R_0} \right] \left(\frac{R}{R_0} \right)^{-3\nu} \left(1 - \frac{3\nu}{c_0} \dot{R} \right) \\ & \quad - P_0 - \frac{2\sigma_0(R)}{R} - 4\mu_0\frac{\dot{R}}{R} - 4\nu_s\frac{\dot{R}}{R^2} - P_{ac}(t), \end{aligned} \quad (8a)$$

式中, ν 为微泡内气体黏度; ν_s 为微泡单分子层的表面膨胀黏度; 有效表面张力项 $\sigma_0(R)$ 为关于微泡半径 R 的函数,

$$\sigma_0(R) = \begin{cases} 0, & R \leq R_{\text{buckling}}, \\ \chi \left(\frac{R^2}{R_{\text{buckling}}^2} - 1 \right), & R_{\text{buckling}} < R < R_{\text{ruptured}}, \\ \sigma_{\text{water}}, & R \geq R_{\text{ruptured}}, \end{cases} \quad (8b)$$

其中, χ 为微泡壳的弹性模量, 微泡的屈曲半径 R_{buckling} 和破裂半径 R_{ruptured} 计算式分别为

$$R_{\text{buckling}} = \frac{R_0}{(1 + \sigma_0(R_0)/\chi)^{\frac{1}{2}}}, \quad (8c)$$

$$R_{\text{ruptured}} = R_{\text{buckling}} \left(1 + \frac{\sigma_{\text{water}}}{\chi} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (8d)$$

这里 σ_{water} 为水的表面张力.

由 (8) 式可得微泡半径 (R)、壳速度 (\dot{R})、壳加速度 (\ddot{R}) 随时间的变化情况. 根据微泡半径、体积和声压之间的相互关系进一步求解散射回波. 考虑关于微泡声压和体积的波动方程^[35]:

$$\nabla^2 p(x, t) - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial t^2} = -\rho_0 N \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial t^2}, \quad (9)$$

其中, $p(x, t)$ 为微泡周围的声压, $V(x, t)$ 为单个微泡在振荡时的体积变化, N 为微泡数目.

假设介质中空间均匀分布的 N 个微泡在尺寸上服从正态分布 $\mathcal{N}(R_0, \sigma^2)$, 概率密度函数记为 $n(R)$, 则 (9) 式右边:

$$\begin{aligned} & -\rho_0 N \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial t^2} \\ &= -\rho_0 \frac{\partial^2 \left[\frac{4}{3} \pi \int_0^\infty R^3 n(R) dR \right]}{\partial t^2} \\ &= -\rho_0 4\pi \int_0^\infty 2(R\dot{R}^2 + R^2\ddot{R}) n(R) dR. \end{aligned} \quad (10)$$

把 (10) 式代入 (9) 式则

$$\begin{aligned} & \nabla^2 p(x, t) - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial t^2} \\ &= -\rho_0 4\pi \int_0^\infty 2(R\dot{R}^2 + R^2\ddot{R}) n(R) dR. \end{aligned} \quad (11)$$

联立 (8a) 式和 (11) 式, 则可以得到微泡位置处的超声回波声压为^[36]

$$P = \frac{\rho_0}{R_p} \left(R^2 \ddot{R} + 2R\dot{R}^2 \right). \quad (12)$$

式中, R_p 为距微泡的距离. 上述 (12) 式可以作为微泡的非线性数值仿真的理论基础.

2.3 对比多脉冲序列成像策略

非线性造影超声成像可以通过直接使用滤波器滤出谐波. 但为保证较高的成像分辨率需要发射短时脉冲声波, 对应了频域上较大的带宽, 传统的高通滤波器无法实现完全的基波谐波分离, 而基于对比多脉冲序列成像策略的后处理可以通过四则运算实现线性分量的去除^[37], 比如脉冲反转 (pulse inversion, PI)、幅度调制 (amplitude modulation, AM)、幅相调制 (amplitude modulation & pulse inversion, AMPI) 和阵元交替 (probe element alternation, PEA). 在平面波超声序列发射时, 记参考序列为 $s_1(t)$, 不同多脉冲成像策略的特点如下.

PI: 包含两个序列 $s_1(t)$ 和 $s_2(t)$, $s_2(t) = -s_1(t)$;

AM: 包含两个序列 $s_1(t)$ 和 $s_2(t)$, $s_2(t) = a \cdot s_1(t)$;

AMPI: 包含两个序列 $s_1(t)$ 和 $s_2(t)$, $s_2(t) = -a \cdot s_1(t)$;

PEA: 包含 3 个序列 $s_1(t)$, $s_2(t)$ 和 $s_3(t)$, $s_2(t)$ 和 $s_3(t)$ 在波形上与 $s_1(t)$ 完全一致, 发送 $s_2(t)$ 时仅打开超声换能器上的部分阵元, 发送 $s_3(t)$ 时打开剩余部分的阵元. 这里 a 为幅度调制系数.

在接收回波信号时, 记 $p_k(t)$ 为 $s_k(t)$ 对应的回波信号, 为了抵消线性分量得到微泡非线性信号 $p_{\text{eff}}(t)$, 对不同多脉冲序列成像策略采取如下处理方式.

PI: $p_{\text{eff}}(t) = p_2(t) + j \cdot p_1(t)$;

AM: $p_{\text{eff}}(t) = p_2(t) - j \cdot a \cdot p_1(t)$;

AMPI: $p_{\text{eff}}(t) = p_2(t) + j \cdot a \cdot p_1(t)$;

PEA: $p_{\text{eff}}(t) = p_3(t) - j \cdot (p_1(t) + p_2(t))$.

其中定义 j 为线性偏差系数, 理想情况下取 $j = 1$. 对处理后保留的非线性信号进行波束合成, 即可得到 B 超图像.

2.4 非线性造影超声成像仿真方法

k 空间伪谱法已经被广泛使用在超声仿真中, 但实现非线性造影超声成像需要准确获得微泡受到超声波激励后的非线性响应, 伪谱法无法直接得到. 因此本文提出一种将修正 Rayleigh-Plesset 方程数值模拟和基本平面波相干复合成像理论结合的仿真方法, 仿真方法部分步骤如图 1 所示, 具体实现方式如下:

步骤 1 不考虑微泡存在, 成像区域中仅有随

机的组织散射和噪声; 超声探头发射序列, 并接收对应的回波.

步骤 2 考虑微泡存在, 在假设其存在的位置安放一个点传感器; 超声探头发射序列, 点传感器接收记录该位置的压强场信息.

步骤 3 在假设存在微泡的位置安放一个点激励源; 将压强场信息作为 (8a) 式修正 Rayleigh-Plesset 方程的输入, 得到微泡受迫振荡的响应, 并将此响应作为源信号发射到成像区域中, 超声探头接收回波信号.

步骤 4 将步骤 1 中的背景回波信号和步骤 3 中的微泡回波信号对应相加得到非线性对比增强超声成像的仿真回波信号.

3 仿真设置

仿真依托 Matlab 和 k -Wave 进行. k -Wave^[27] 是一个用于 Matlab 和 C++ 的开源声学工具箱, 该工具箱专为复杂真实组织介质中的时域声学 and 超声模拟而设计的, 其模拟函数基于 k 空间伪谱方法, 既快速又易于使用.

为了在仿真中尽可能还原真实模型, 微泡壳相关参数参考 DEFINITY 超声诊断试剂, 确定有关微泡响应仿真的各参数^[10] 如表 1 所列.

为每个格点都添加随机偏移量, 相当于在背景中随机添加散射和噪声. 为了还原超声波传播过程中的非线性和声衰减, 本仿真方法考虑了背景组织的声学性质, 依据幂律吸收指数、幂律吸收因子和非线性声参量等模拟计算了声波传播. 同时, 在接收到回波信号后波束合成时根据深度进行一定的增益补偿.

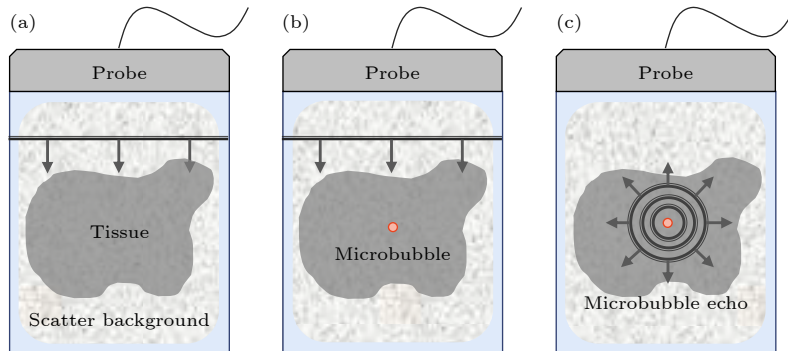


图 1 仿真方法部分步骤 (发射多角度平面波, 图中仅示意) (a) 步骤 1; (b) 步骤 2; (c) 步骤 3

Fig. 1. Schematic diagram of simulation method (transmitting multi-angle plane waves, the figure is only for illustration): (a) Step 1; (b) step 2; (c) step 3.

表 1 超声微泡仿真参数

Table 1. Simulation parameters of ultrasonic microbubble.

参数	数值
液体密度 $\rho_0 / (\text{kg}\cdot\text{m}^{-3})$	1055
表面张力 $\sigma_0 / (\text{N}\cdot\text{m}^{-1})$	0.073
液体黏度 $\mu_0 / (10^{-3} \text{kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1})$	2
液体声速 $c_0 / (\text{m}\cdot\text{s}^{-1})$	1540
气体黏度指数 ν	1.07
壳黏度 $\nu_s / (10^{-9} \text{kg}\cdot\text{s}^{-1})$	6
壳弹性模量 $\chi / (\text{N}\cdot\text{m}^{-1})$	0.81
环境压强 $P_0 / (\text{N}\cdot\text{m}^{-2})$	101325

4 仿真结果

4.1 基于修正 Rayleigh-Plesset 方程的微泡响应

超声微泡在中等声压下会发生非线性振荡. 在仿真方法中, 超声微泡受到的激励信号即为背景组

织的回波信号. 将背景组织回波信号和超声微泡回波信号分别在时域上归一化, 进行快速傅里叶变换作频谱分析, 结果如图 2 所示.

从结果来看, 微泡在超声作用下具有强声学非线性. 组织超声回波仍主要集中在基频附近, 而微泡受其激发振荡得到的超声回波不但仍旧保持了基频成分, 且在基频的倍数处有了明显的谐波分量, 相较于组织回波提升近 20 dB, 可以作为区分组织回波与微泡回波的重要依据.

4.2 对比多脉冲序列成像策略下的微泡非线性回波

对比多脉冲序列成像策略能够进一步提取微泡回波. 为了更清晰地考察本仿真方法下的二次和各高次谐波分量, 不考虑仿真区域的强衰减, 分别采用 4 种常见的对比多脉冲序列成像策略抵消组织线性分量, 保留微泡非线性回波成分, 分别对其时域和频域进行分析, 结果如图 3 所示.

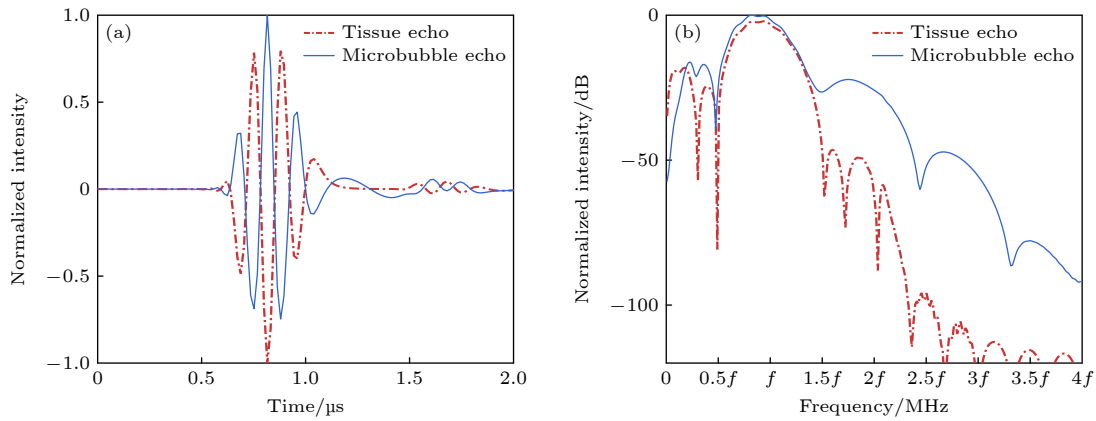


图 2 组织回波信号和微泡回波信号的频谱强度 (a) 时域; (b) 频域 ($f = 7.8$)

Fig. 2. Spectra of tissue echo signal and microbubble echo signal: (a) Time domain; (b) frequency domain.

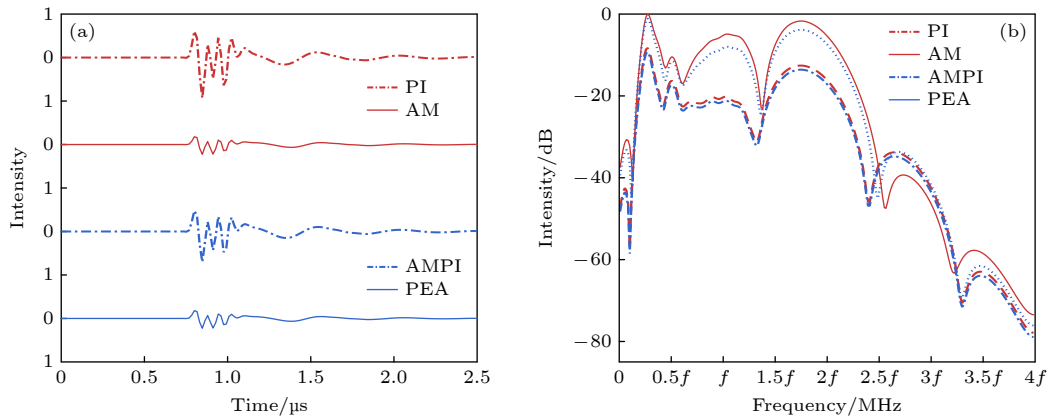


图 3 对比多脉冲序列成像策略处理后得到的微泡回波信号 (a) 时域; (b) 频域 ($f = 7.8$)

Fig. 3. Microbubble echo signals after CPS strategies: (a) Time domain; (b) frequency domain.

时域上, PI 和 AMPI 的谐波幅度大于 AM 和 PEA. 频域上, 与图 2 中基础的微泡回波信号相比, 所有策略下的基频分量成分都有了明显下降, 说明对比多脉冲策略能够有效地抵消谐波分量. PI 和 AMPI 的频谱在二倍基频处表现出更为丰富的谐波信息, 而 AM 和 PEA 的信号频谱显示其能得到更强的三倍频分量; PI 和 AMPI 没有完全抵消奇次谐波是因为仿真中发射的声波非理想, 且背景组织非线性会对微泡回波产生干扰. 另外, 每种对比多脉冲策略都显示出明显的次谐波分量. 通过对比多脉冲序列成像策略及其信号处理, 线性的组织回波得到了滤除, 而保留了微泡独有的非线性谐波分量, 可以清晰地描述微泡振动情况.

4.3 非线性超声仿真方法的 B 超成像结果

采用线性的多角度平面波相干复合成像和非线性造影超声成像结合仿真方法得到 B 超结果, 非线性造影超声成像采用 AM 法 (图 4). 当背景噪声为 0 时, 微泡的线性和非线性成像结果相近. 当背景有随机噪声时, 在线性超声成像中可以勉强分辨出成像区域中心的微泡, 但成像质量差; 而在非线性超声成像中, 微泡的成像质量依旧很高, 与背景无噪声时一致, 反映出本文提出的非线性对比增强超声成像仿真方法的有效性和合理性, 且说明非线性造影超声成像能够精确地提取出微泡信号分量.

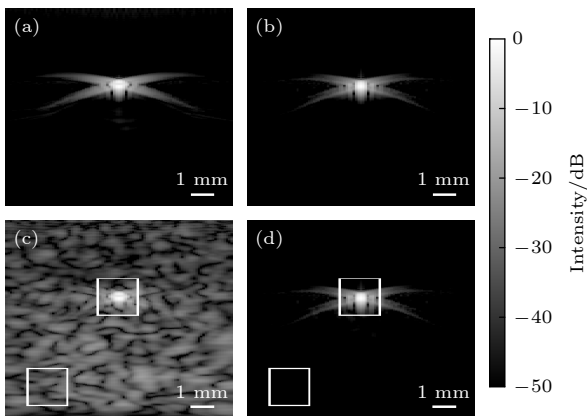


图 4 非线性超声仿真方法的微泡 B 超结果 (a) 无背景组织线性 B 超结果; (b) 无背景组织非线性 B 超结果; (c) 有背景组织线性 B 超结果; (d) 有背景组织非线性 B 超结果
Fig. 4. B-mode images of single microbubble under nonlinear ultrasound simulation method: (a) Linear B-mode result without tissue background; (b) nonlinear B-mode result without tissue background; (c) linear B-mode result with tissue background; (d) nonlinear B-mode result with tissue background.

进一步探究成簇微泡情况下的非线性成像效果, 可以验证非线性超声成像能够高质量地提取出静止的微泡信号, 而一般的平面波超声成像则无法有效分离. 非线性超声成像采用 AM 法 (图 5).

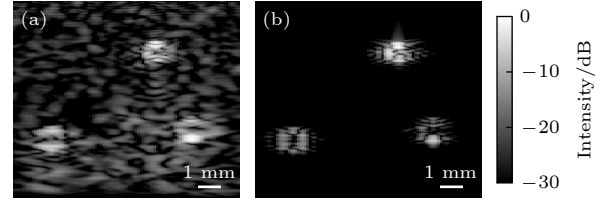


图 5 非线性超声仿真方法的成簇微泡 B 超结果 (a) 有背景组织线性 B 超结果; (b) 有背景组织非线性 B 超结果
Fig. 5. B-mode images of clustered microbubbles under nonlinear ultrasound simulation method: (a) Linear B-mode result with tissue background; (b) nonlinear B-mode result with tissue background.

4.4 不同对比多脉冲序列成像策略的定量分析

进行不同对比多脉冲序列成像策略下的多角度平面波成像, 4 种对比多脉冲序列成像策略都清晰地从背景组织中提取出了微泡信号成分, 且成像对比度高于一般的平面波超声成像; 且随着平面波发射角度增多, 微泡的 B 超图像质量越高 (图 6).

绘制 4 种成像策略的点扩散函数加以分析 (图 7), 结果取自图 6 中 5 个平面波发射角度的结果, 白色虚线所示即为横、纵方向. 从横向和纵向上看, 4 种策略在微泡中心的强度几乎一致, 且都具有明显的旁瓣特征, 衰减特性相似. 针对以上特点, 在进行实际的非线性造影超声成像时, 可以针对不同的应用场景选用合适的方法.

进一步对成像结果作量化分析. 根据对比噪声比 (contrast noise ratio, CNR) 的定义 [38]:

$$CNR = 20 \lg \frac{|\mu_t - \mu_b|}{\sqrt{(\sigma_t^2 + \sigma_b^2)/2}}, \quad (13)$$

其中, μ_t 和 μ_b 分别是目标区域和背景区域的图像灰度值均值, σ_t^2 和 σ_b^2 分别是目标区域和背景区域的图像灰度值方差. 对常规平面波超声成像和 4 种非线性超声成像都取同样的目标区域和背景区域, 图 4 中由白框标注. 目标区域为图像中心 20 grid × 20 grid 的矩形范围, 背景区域为图像左下角 20 grid × 20 grid 的矩形范围, 1 grid = 0.25λ, λ 为一个波长. 得到对比噪声比如表 2 所列.

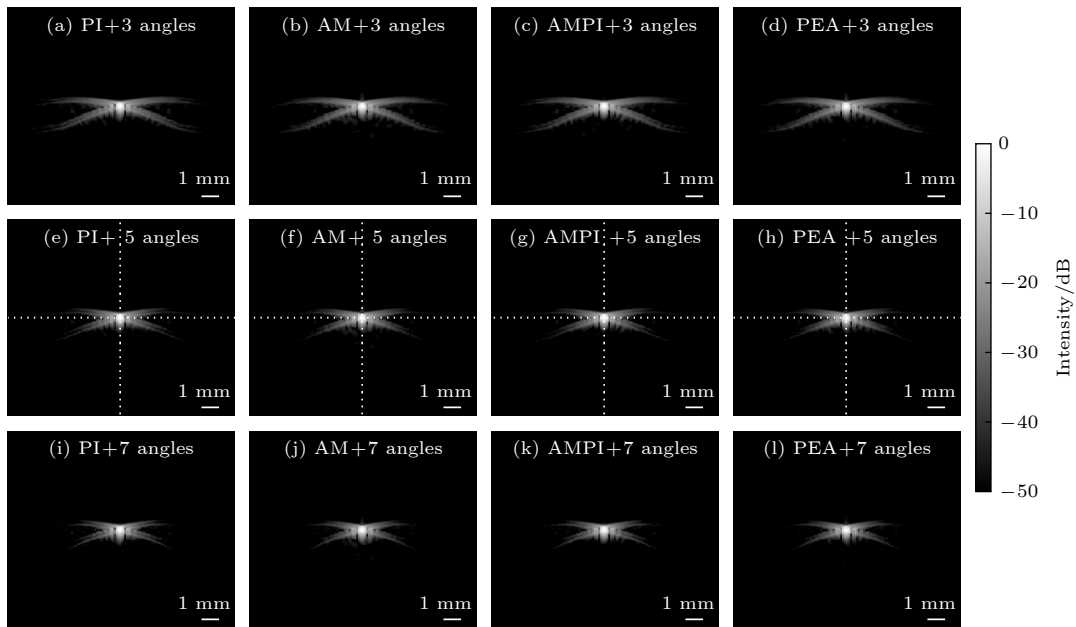


图 6 不同对比多脉冲序列成像策略下的 B 超结果 (a)–(d) 3 个平面波发射角度; (e)–(h) 5 个平面波发射角度; (i)–(l) 7 个平面波发射角度

Fig. 6. B-mode images under different CPS strategies: (a)–(d) 3 emitting angles; (e)–(h) 5 emitting angles; (i)–(l) 7 emitting angles.

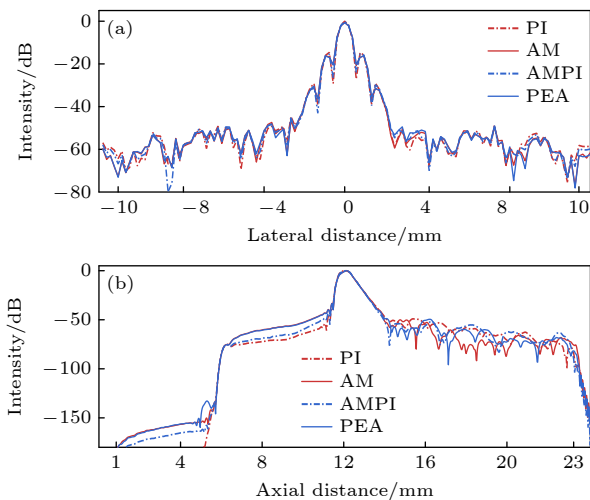


图 7 不同对比多脉冲序列成像策略下的点扩散函数 (a) 横向; (b) 纵向

Fig. 7. Point spread functions under different CPS strategies: (a) Lateral direction; (b) axial direction.

表 2 不同策略下超声仿真成像的对比噪声比
Table 2. CNR of different strategies under ultrasound simulation.

成像方法	对比噪声比/dB
平面波超声成像	-0.65
PI	9.40
AM	9.90
AMPI	9.96
PEA	9.51

平面波超声成像对比噪声比较低, 因为微泡回波中虽具有丰富谐波分量, 但远小于基频成分, 平面波超声成像主要由回波中的基频部分得到, 而背景组织也具有明显的基频回波, 即无法高质量地从背景组织中分辨出微泡信息; 4 种对比多脉冲序列成像策略能够抵消微泡回波中的基频成分, 各次谐波分量主导了非线性超声成像, 而这是背景组织所不具有的, 因此非线性造影超声成像均体现出了较高的对比噪声比, 提取微泡信息的能力强. 此处的增益是对比多脉冲成像策略下谐波分量相对于常规超声成像基频分量的提升, 即非线性超声方法相对于线性超声方法提升的部分.

5 讨论

本文基于修正 Rayleigh-Plesset 方程, 提出了一种非线性造影超声成像仿真方法, 实现了在对比多脉冲成像策略下的非线性造影超声成像仿真, 获得了高质量的微泡 B 超图像和结果. 4 种经典对比多脉冲成像策略下的仿真结果验证了仿真方法的有效性.

在常见的对比多脉冲成像策略中, 为了获得一帧图像, 往往需要多次超声波发射. 由于当前在体实验常采取高帧率的超快超声序列, 发射间隙极短, 因此本文在仿真方法中设定的组织背景信息恒

定,合理忽略了同一帧图像每次发射短暂间隙中的成像区域位移。

在本非线性造影超声成像仿真方法中,对于每个平面波角度都会进行多次发射,且对于每个微泡都会进行一次微分方程求解,因此耗时较长,尤其是在微泡数量较多时,仿真时间线性增长,时间复杂度为 $o(n)$ 。但上述仿真计算互相独立,进一步将仿真方法优化为并行模拟,时间复杂度可优化至 $o(1)$,可适应于更复杂的仿真成像情境,提升高浓度微泡下,组合多脉冲成像策略的仿真速度。

单帧微泡的点扩散函数和成簇微泡的B超图像验证了本文提出的非线性造影超声成像仿真方法的可行性。仿真方法中超声微泡和背景组织相关的声学、力学参数均可调整设定,包括:Rayleigh-Plesset方程中超声微泡的半径、壳厚度、壳黏度、壳弹性模量、内部气体黏度指数、热传导率、比热容、表面张力和环境压强等,以及声波传播的 k 空间伪谱法中背景组织的幂律吸收指数、幂律吸收因子和非线性声参量等,适应于超声微泡设计和制备过程中检验和测试。从本文仿真方法出发,还可实现动态实时的高帧率非线性造影超声成像仿真结果,为在体研究的开展提供先验指导。

6 结 论

本文提出了一种非线性造影超声成像仿真方法,以超声波传播建模和 k 空间伪谱法求解为基础,采用修正Rayleigh-Plesset方程进行数值计算,模拟微泡收到超声波激励后的受迫振荡和响应回波,并得到非线性造影超声成像的仿真结果,通过单个微泡和成簇微泡的B超图像验证了仿真方法的可行性。本文还讨论了不同对比多脉冲成像策略(PI, AM, AMPI, PEA)下的点扩散函数和对比噪声比,以及不同角度数下的非线性成像结果。通过本文方法得到了利用微泡独有声学非线性区分组织回波和微泡回波的仿真结果,说明非线性造影超声成像能够提高图像分辨率和对比度,尤其是加强对浸润在背景组织和噪声中微泡的识别提取能力。本文方法能为超声微泡的参数设计、实际场景下对比策略选择等提供理论支撑,有助于在体非线性造影超声成像研究。

参考文献

[1] Stanziola A, Toulemonde M, Yildiz Y O, Eckersley R J, Tang M X 2016 *IEEE Signal Process Mag.* **33** 111

[2] Yu J J, Guo X Y, Sui Y H, Song J P, Ta D A, Mei Y F, Xu K L 2022 *Acta Phys. Sin.* **71** 174302 (in Chinese) [郁钧瑾, 郭星奕, 隋怡辉, 宋剑平, 他得安, 梅永丰, 许凯亮 2022 物理学报 **71** 174302]

[3] Guo X Y, Ta D A, Xu K L 2023 *Ultrasonics* **132** 107009

[4] Sui Y H, Guo X Y, Yu J J, Solovov A A, Ta D A, Xu K L 2022 *Acta Phys. Sin.* **71** 224301 (in Chinese) [隋怡晖, 郭星奕, 郁钧瑾, Solovov A A, 他得安, 许凯亮 2022 物理学报 **71** 224301]

[5] Averkiou M A, Bruce M F, Powers J E, Sheeran P S, Burns P N 2020 *Ultrasound Med. Biol.* **46** 498

[6] Duck F A 2002 *Ultrasound Med. Biol.* **28** 1

[7] Brock-Fisher G A, Poland M D, Rafter P G 1996 *US Patent* 5577505

[8] Juin-Jet H, David H S 1999 *US Patent* 5951478

[9] Haider B, Chiao R Y 1999 *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) Tahoe, NV, USA, August 6, 2002* p1527

[10] Mor-Avi V, Caiani E G, Collins K A, Korcarz C E, Bednarz J E, Lang R M 2001 *Circulation* **104** 352

[11] Bouakaz A, Frigstad S, Ten-Cate F J, de-Jong N 2002 *Ultrasound Med. Biol.* **28** 59

[12] Liu G D, Shen Y, Wang Y 2004 *Journal of Harbin Institute of Technology* **36** 599 (in Chinese) [刘贵栋, 沈毅, 王艳 2004 哈尔滨工业大学学报 **36** 599]

[13] Hu B, Li J, Ying T, Zhou Y C 2009 *Modern Practical Medicine* **21** 299 (in Chinese) [胡兵, 李佳, 应涛, 周永昌 2009 现代实用医学 **21** 299]

[14] Couture O, Fink M, Tanter M 2012 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **59** 2676

[15] Maresca D, Skachkov I, Renaud G, Jansen K, van Soest G, de-Jong N, van der-Steen A F 2014 *Ultrasound Med. Biol.* **40** 1318

[16] Muleki-Seya P, Xu K L, Tanter M, Couture O 2020 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **67** 598

[17] Brown K G, Hoyt K 2021 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **68** 3347

[18] Jenson J A 1996 *Med. Biol. Eng. Comput.* **34** 351

[19] Hallaj I M, Cleveland R O 1999 *J. Acoust. Soc. Am.* **105** 7

[20] Padilla F, Bossy E, Haiat G, Jenson F, Laugier P 2006 *Ultrasonics* **44** 239

[21] Treeby B E, Jaros J, Rendell A P, Cox B T 2012 *J. Acoust. Soc. Am.* **131** 4324

[22] Yu J H, Wang Y Y 2011 *Technical Acoustics* **30** 33 (in Chinese) [余锦华, 汪源源 2011 声学技术 **30** 33]

[23] Martin E, Jaros J, Treeby B E 2020 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **67** 81

[24] Leighton T 2012 *The Acoustic Bubble* (Massachusetts: Academic press) p1

[25] de-Jong N, Frinking P J A, Bouakaz A, Ten-Cate F J 2000 *Ultrasonics* **38** 87

[26] Mezrich R 1995 *Radiology* **195** 297

[27] Treeby B E, Cox B T 2010 *J. Biomed. Opt.* **15** 021314

[28] de-Jong N, Hoff L, Skotland T, Bom N 1992 *Ultrasonics* **30** 95

[29] de-Jong N, Hoff L 1993 *Ultrasonics* **31** 175

[30] de-Jong N, Cornet R, Lancée C T 1994 *Ultrasonics* **32** 447

[31] Frinking P J A, de-Jong N, Céspedes E I 1999 *J. Acoust. Soc. Am.* **105** 1989

[32] de-Jong N, Bouakaz A, Frinking P J A 2002 *Echocardiography* **19** 229

[33] Plesset M S 1949 *J. Appl. Mech.* **16** 277

[34] Marmottant P, Meer S V D, Emmer M, Versluis M 2005 *J. Acoust. Soc. Am.* **118** 3499

- [35] Tang M X, Eckersley R J 2006 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **53** 2406
 [36] Versluis M, Stride E, Lajoinie G, Dollet B, Segers T 2020 *Ultrasound Med. Biol.* **46** 2117
 [37] Brown J, Christensen-Jeffries K, Harput S, Tang M X, Dunsby C, Eckersley R 2019 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **66** 676
 [38] Garcia D, Le-Tarneec L, Muth S, Montagnon E, Poree J, Cloutier G 2013 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **60** 1853

Numerical simulation method of nonlinear contrast-enhanced ultrasound imaging*

Cheng Shuang-Yi¹⁾ Yu Jun-Jin¹⁾ Fu Ya-Peng¹⁾

Ta De-An¹⁾²⁾³⁾ Xu Kai-Liang^{1)2)3)†}

1) (*Center for Biomedical Engineering, School of Information Science and Technology, Fudan University, Shanghai 200438, China*)

2) (*State Key Laboratory of Integrated Chips and Systems, Fudan University, Shanghai 201203, China*)

3) (*Yiwu Research Institute, Fudan University, Yiwu 322000, China*)

(Received 5 March 2023; revised manuscript received 4 May 2023)

Abstract

Contrast-enhanced ultrasound imaging (CEUS) based on the acoustic nonlinearity of ultrasonic microbubble has received great attention in recent years. Compared with conventional linear ultrasound imaging, nonlinear CEUS can further improve the imaging resolution while overcoming the challenge of clutter filtering. Simulation, acting as an effective tool for research on new mechanisms and technologies of ultrasound imaging, has been a long-term focus of computational acoustics. In the community of biomedical ultrasound, common sound field simulation tools are mainly based on finite element method (FEM), analytical method, k -space pseudospectral method and finite-difference time-domain method (FDTD), which are relatively mature solutions for simulating the nonlinear characteristics of tissue. However, it is still not trivial to simulate nonlinear CEUS by using the prevailing methods, as the nonlinearity of microbubble is often not considered.

In this paper, we propose a simulation method of nonlinear CEUS imaging that successfully combines the microbubble nonlinearity and classic k -space pseudospectral method. Specifically, forced oscillation response of the microbubble is computed based on the modified Rayleigh-Plesset equation and such a nonlinear response is further dealt as an additional source for analyzing the nonlinear component propagation and CEUS imaging. To investigate the performance of the proposed method, B-mode images of single microbubble and clustered microbubbles are simulated based on plane wave imaging. The plane wave based CEUS imaging can thus be carried out with different compounding angles and different contrast pulse sequencing (CPS) strategies (pulse inversion, amplitude modulation, pulse inversion & amplitude modulation, and probe element alternation). Different soft-tissue and mechanical parameters of the microbubble can be adjusted by using the proposed nonlinear simulation strategy, thus providing efficient solution for CEUS simulation. Such a method can evaluate the performances of different CPS strategies, and further contribute to the CEUS development.

Keywords: nonlinear ultrasound simulation, ultrasonic microbubble, nonlinear ultrasound imaging, Rayleigh-Plesset equation

PACS: 43.25.Yw, 43.35.Yb, 43.20.Fn, 43.60.-c

DOI: 10.7498/aps.72.20230323

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 12274093, 11974081) and the Shanghai Rising Star Program, China (Grant No. 20QC1400200).

† Corresponding author. E-mail: xukl@fudan.edu.cn



非线性造影超声成像数值仿真方法

程双毅 郁钧瑾 付亚鹏 他得安 许凯亮

Numerical simulation method of nonlinear contrast-enhanced ultrasound imaging

Cheng Shuang-Yi Yu Jun-Jin Fu Ya-Peng Ta De-An Xu Kai-Liang

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 72, 154302 (2023) DOI: 10.7498/aps.72.20230323

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.72.20230323>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

微泡造影剂增强超声调制激光回馈成像对比度的机理研究

Mechanism of contrast-enhancement in ultrasound-modulated laser feedback imaging with ultrasonic microbubble contrast agent

物理学报. 2019, 68(21): 214304 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20190770>

无造影剂增强的超快超声脊髓微血管成像方法

Non-contrast-enhanced ultrafast ultrasound Doppler imaging of spinal cord micro-vessels

物理学报. 2021, 70(11): 114304 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201878>

超声在液体中的非线性传播及反常衰减

Nonlinear propagation and anomalous absorption of ultrasound in liquid

物理学报. 2020, 69(13): 134301 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200425>

非线性超声射频信号熵对乳腺结节良恶性的定征

Classification of benign and malignant breast masses using entropy from nonlinear ultrasound radiofrequency signal

物理学报. 2021, 70(8): 084302 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201919>

多层膜磁性微泡的非线性声振动特性

Nonlinear acoustic characteristics of multilayer magnetic microbubbles

物理学报. 2021, 70(1): 014301 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20200973>

循环温度疲劳作用下粘接界面损伤的非线性超声评价

Nonlinear ultrasonic evaluation of damage to bonding interface under cyclic temperature fatigue

物理学报. 2018, 67(7): 074302 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20172265>