

Tissue perfusion assessment with ultrasound contrast agents

Citation for published version (APA):

Verbeek, A. A. M. (2000). *Tissue perfusion assessment with ultrasound contrast agents*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2000

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The objective of the present thesis was to explore the possibilities for the assessment of the relative tissue perfusion with ultrasound contrast agents. Knowledge of the relative tissue perfusion distribution is valuable in the diagnosis of numerous diseases. Techniques for assessment of the perfusion distribution, based on ultrasound contrast agents, have several advantages compared to established nuclear techniques. These are, amongst others, a better spatial and temporal resolution, the lack of exposure of the patient to ionizing radiation and the relative low costs.

Although it is possible to obtain the blood flow distribution with conventional ultrasound techniques, this can only be achieved if there is a clear spatial delineation or velocity distinction between blood and the surrounding tissue. For blood in the smallest vessels of the human body, i.e. blood in the microcirculation, these demands are not satisfied. Ultrasound contrast agents enhance the echogenicity of the blood, thereby improving possibilities to discriminate between the blood signal and the surrounding tissue signal.

Ultrasound contrast agents are composed of small encapsulated gas bubbles with a diameter of a few micrometers. Their shell is composed of a non-toxic material, e.g. lipids or galactose. The diameter of the microbubbles is small enough to pass through the smallest bloodvessels. Moreover the intravascular rheology of the microbubbles closely resembles that of red blood cells, which means they act as tracers of blood flow. There are, currently, only a few contrast agents, which are fully available for clinical use. One of them is Levovist, which is the contrast agent that is used in all experiments of the current study.

If insonified by ultrasound with sufficient pressure amplitude at their resonance frequency the bubbles act as nonlinear scatterers. By coincidence the required pressure amplitude and ultrasound frequency lie within the range of diagnostically applied values. The nonlinear behavior of the bubbles may be exploited to even further improve the discrimination between blood and surrounding tissue. Nonlinear scattering is associated with the production of harmonics of the insonifying frequency in the scattered signal.

Harmonic Imaging was the first technique, which aimed to display selectively the contrast agent presence by exploiting the nonlinear bubble characteristics. Chapter 4 of the present thesis focuses on practical aspects of the measurement of the intrinsic harmonic response of ultrasound contrast agents with single transducer pulse waved ultrasound systems. Furthermore, the consequences of two other sources of harmonics are discussed. These sources are the nonlinear distortion of ultrasound in a medium

generating native harmonics and the emitted signal itself, which might contain contaminating harmonics. It is demonstrated, conceptually and by experiments, that optimization of the contrast agent harmonic response measured with a single transducer is governed by the transducer spectral sensitivity distribution rather than the resonance properties of the contrast agent. Both native and contaminating harmonics may be of considerable strength and can be misinterpreted as intrinsic harmonics of the contrast agent. Finally it is established in Chapter 4 that practical difficulties to filter out the harmonic component selectively, without deteriorating the image, may cause misinterpretation of the fundamental as a harmonic.

In order to be able to differentiate between the fundamental component and the harmonic components, harmonic imaging requires the emission of narrow band signals. Because of the narrow band signal, the harmonic images have a deteriorated axial resolution compared to fundamental B-mode imaging, where wide band pulses are applied. This problem may be overcome by the application of the Pulse Inversion technique which is purposed amongst others to improve discrimination between contrast agent and native harmonics. Besides that Pulse Inversion allows wide band signals, thus preserving the axial resolution. Chapter 5 examines the interference of native harmonics and discusses the practical difficulties of wide band Pulse Inversion measurements of harmonics by a single transducer. It is concluded that native harmonics are not eliminated by Pulse Inversion. On the other hand, only even harmonics remain and are amplified by 6 dB, alleviating the requirement for selective filtering. Finally, it is shown that the contaminating third harmonic contained in the square wave activation signal, leaks through in the emitted signal. The spectral location of the contaminating third harmonic is governed by the transducer spectral characteristics while the location of the native and contrast agent second harmonics is not. Thus the contaminating third harmonic and the native and contrast agent second harmonics may overlap and interfere. Optimal discrimination requires a balance between maximal sensitivity for the second harmonic at reception and minimal interference from the contaminating third harmonic.

The assessment of tissue perfusion involves measurement of blood flow in the microcirculation. In conventional ultrasound this measurement blood flow measurement is performed by Doppler Systems. Irrespective of the origin of the possible harmonics in the received radio frequency (RF) signal, Chapter 3 shows that it is possible to account for these harmonics in the signal processing applied in the Doppler systems.

All Doppler systems, whether conventional Doppler domain or RF processing is employed, relate the temporal frequency characteristics of the signal at a certain point in depth as function of time to the spatial frequency characteristics of the received signal as function of depth. The mean frequency of the latter may change as a result of depth dependent attenuation, non-linear scattering mechanisms as in harmonic imaging of ultrasound contrast agents, or RF signal demodulation. For all these cases the relationship between spatial and temporal mean frequency and target velocity is still governed by the familiar Doppler expression if the signal modifications have been properly accounted for. A major drawback of RF signal processing to extract the target

velocity is the large number of data points to consider. The computational complexity increases further for harmonic imaging, because higher frequencies require a higher sampling frequency to comply with the Nyquist theorem, thus a higher number of sample points that need to be processed. It is shown conceptually, and demonstrated by signal simulations, that prior to velocity estimation RF demodulation followed by decimation (1) does not affect the Doppler equation, (2) enhances the information content of the samples, (3) reduces the computational load by a factor of 4 and for harmonic signals even by a higher factor, (4) and that demodulation can be omitted and can be accounted for by a scaling factor in the cross correlation function. It is concluded that decimation hardly affects the precision and accuracy of the velocity estimate if possible frequency aliasing is maintained within bounds, suggesting that the decimation factor is not critical.

Finally, in Chapter 6, a method for functional imaging with ultrasound contrast agents is discussed. Ultrasound RF image sequences are acquired, containing the signal intensity changes associated with the transit of a bolus contrast agent through the microvasculature of a dog kidney. A major advantage of RF signal processing over processing of video-images is the uncompressed, linear dynamic signal range. The primary objective of this chapter is to explore the feasibility to calculate functional images with high spatial resolution. The functional images characterize the transit of the contrast agent bolus and represent distributions of peak-time, peak-value, transit-time, peak-area, wash-in rate and wash-out decay constant. For the evaluation of the method, animal experiments are performed under optimized conditions where motion artefacts are minimized and an intra-arterial injection of the contrast agent Levovist is employed. It is demonstrated that processing of RF signals obtained with a 3.5 MHz echo system can provide functional images with a high spatial resolution of 2 mm in axial resolution, 2 to 5 mm in lateral resolution and a slice thickness of 2 mm. The functional images expose several known aspects of kidney perfusion, like perfusion heterogeneity of the kidney cortex and a higher peripheral cortical perfusion compared to the inner cortex. Based on the findings of the present study and results of other studies it is concluded that the functional images reflect the relative perfusion distribution of the kidney. Because of the high spatial resolution, the method may be highly sensitive for motion artefacts. Reproducibility on a fine scale could unfortunately not be established because of the dynamic changes in the heterogeneous perfusion distribution of the kidney cortex. Repeated bolus injections, however, expose similarity between the distributions on a global scale.

Samenvatting

In het huidige proefschrift worden de mogelijkheden onderzocht om met behulp van contrastmiddelen voor ultrageluid de relatieve verdeling van de weefseldoorbloeding te bepalen. Kennis van de relatieve verdeling van de weefseldoorbloeding is van grote waarde bij de diagnose van een groot aantal ziektes. Technieken voor de meting van de weefseldoorbloeding die zijn gebaseerd op ultrageluid hebben verschillende voordelen ten opzichte van conventionele nucleaire technieken zoals een betere ruimtelijke en temporele resolutie en de relatief lage kosten. Ook wordt de patiënt niet blootgesteld aan schadelijke ioniserende straling.

Alhoewel het mogelijk is om met conventionele ultrageluidstechnieken de verdeling van de bloedstroming te meten, kan dit alleen als er een duidelijke ruimtelijke scheiding is tussen bloed en weefsel of als er een duidelijk verschil is in snelheid tussen het stromende bloed en het weefsel. Dit is onder andere het geval in de grotere bloedvaten en de kamers en boezems van het hart. Voor bloed in de kleinste vaten van het menselijk lichaam, de microcirculatie, is niet aan de voorafgaande twee voorwaarden voldaan. Contrastmiddelen voor ultrageluid verhogen de echogeniciteit van het bloed en verbeteren daarmee de mogelijkheden om het bloedsignaal te onderscheiden van het signaal van het omringende weefsel.

Contrastmiddelen voor ultrageluid bestaan uit zeer kleine, met gas gevulde belletjes omgeven door een dunne schil van galactose of lipiden. De diameter bedraagt enige micrometers. Daarmee zijn de belletjes klein genoeg om de kleinste bloedvaatjes te passeren. De intravasculaire eigenschappen van de microbelletjes lijken sterk op die van rode bloedcellen waardoor de contrastmiddelen als 'tracers' van de bloedstroming kunnen worden gebruikt. Momenteel zijn er slecht enkele contrastmiddelen beschikbaar en goedgekeurd voor klinische toepassingen. Een voorbeeld daarvan is Levovist, het contrastmiddel dat in de huidige studie is gebruikt.

Als een microbelletje wordt geëxciteerd met ultrageluid met een voldoende grote amplitude en met een frequentie die overeenkomt met de resonantiefrequentie van het belletje, dan verstrooit het belletje het ultrageluid op een niet lineaire wijze. Bij toeval liggen de vereiste amplitude en resonantiefrequentie binnen het bereik van waarden die in de diagnostiek worden gebruikt. Niet lineaire verstrooiing gaat gepaard met de productie van harmonischen van de toegepaste ultrageluidfrequentie, in het verstrooide signaal. Het niet lineaire gedrag en de harmonischen die als gevolg daarvan ontstaan, kunnen worden gebruikt om beter onderscheid te kunnen maken tussen bloed en het omringende weefsel.

Harmonic Imaging was de eerste techniek waarmee beoogd werd de aanwezigheid van de contrastmiddelen selectief af te beelden door gebruik te maken van de niet-

lineaire eigenschappen van de microbelletjes. In hoofdstuk 4 van dit proefschrift wordt aandacht besteed aan de praktische aspecten van metingen van de intrinsieke, niet-lineaire respons van contrastmiddelen, met een enkele transducent en gepulst ultrageluid. Daarnaast worden de consequenties van twee andere bronnen van harmonische signaalcomponenten besproken. Deze bronnen zijn niet-lineaire vervorming van ultrageluid in een medium waardoor zogenaamde 'native' harmonischen ontstaan en het uitgezonden signaal zelf, dat 'vervuild' kan zijn met zogenaamde 'contaminating' harmonischen. Zowel conceptueel als met experimenten wordt aangetoond dat de harmonische respons, wanneer deze gemeten wordt met een enkele transducent, voornamelijk bepaald wordt door de spectrale gevoeligheidsverdeling van de transducent en in mindere mate door de resonantie eigenschappen van het contrastmiddel. Daarnaast wordt aangetoond dat zowel de 'native' en 'contaminating' harmonische zodanig sterk zijn dat ze ten onrechte als intrinsieke harmonischen van het contrastmiddel kunnen worden geïnterpreteerd. Tenslotte is in hoofdstuk 4 vastgesteld dat het in de praktijk moeilijk is om de harmonische component selectief uit het signaal te filteren, zonder de beeldkwaliteit te beïnvloeden, waardoor de fundamentele spectrale component ten onrechte als harmonische kan worden aangezien.

Om onderscheid te kunnen maken tussen de fundamentele spectrale component en de harmonischen is het noodzakelijk om smalbandige (lange) ultrageluidspulsen toe te passen. Vanwege de kleine bandbreedte van het uitgezonden ultrageluidssignaal hebben de harmonische beelden een slechtere axiale resolutie vergeleken met conventionele echobeelden, waar breedbandige signalen worden toegepast. Dit probleem kan worden opgelost door gebruik te maken van de Pulse Inversion techniek, waarmee tevens beter onderscheid gemaakt zou kunnen worden tussen intrinsieke harmonischen van het contrastmiddel en de native harmonischen. Bij Pulse Inversion worden breedbandige signalen gebruikt waardoor de axiale resolutie gehandhaaft blijft. In Hoofdstuk 5 worden de bijdrage van de native and contaminating harmonischen onderzocht. Daarnaast worden de moeilijkheden besproken van implementatie Pulse Inversion in de praktijk waar de metingen worden verricht met een enkele transducent. Er wordt geconcludeerd dat bijdrage van de native harmonischen niet worden verminderd door Pulse Inversion. Daarentegen, worden alle oneven harmonischen geëlimineerd en worden alle even harmonische versterkt met 6dB. Hierdoor is het niet langer noodzakelijk om het signaal te filteren om de tweede harmonische te verkrijgen. Tenslotte wordt aangetoond dat de contaminating derde harmonische in het blokvormige activeringssignaal 'doorlekt' in het uitgezonden ultrageluidssignaal. De spectrale locatie van de contaminating derde harmonische in het uitgezonden signaal wordt bepaald door de spectrale karakteristiek van de transducent. Dat geldt echter niet voor de spectrale positie van de native harmonischen en intrinsieke harmonischen van het contrastmiddel. Als gevolg daarvan kan de spectrale positie van de contaminating derde harmonische zelfs samenvallen met die van de native tweede harmonische of de intrinsiek tweede harmonische van het contrastmiddel. Voor een optimale scheiding tussen deze componenten is een balans vereist tussen maximale gevoeligheid voor de

tweede harmonische bij ontvangst en een minimale verstoring door de contaminating derde harmonische.

Voor het bepalen van weefseldoorbloeding worden metingen verricht aan het traag stromende bloed in de microcirculatie. In conventionele ultrageluidstoepassingen worden metingen van de bloedstroming verricht met behulp van Dopplersystemen. In Hoofdstuk 3 wordt aangetoond dat harmonischen in rekening kunnen worden gebracht in de signaalverwerking die wordt toegepast in deze Dopplersystemen.

In alle Dopplersystemen, of de bewerking nu plaatsvindt in het conventionele domein of in het RF domein, worden de temporele spectrale karakteristieken van het signaal op een bepaalde diepte als functie van de tijd, gerelateerd aan de spatiele spectrale karakteristieken als functie van de diepte. De gemiddelde spatiele frequentie kan variëren ten gevolge van diepte afhankelijke verzwakking, niet-lineaire verstrooiingsmechanismen zoals bij Harmonic Imaging van contrastmiddelen, of RF signaal demodulatie. Voor elk van deze gevallen, wordt de relatie tussen spatiele en temporele gemiddelde frequentie en de snelheid van een bewegend deeltje altijd gegeven door de bekende Doppler vergelijking, mits de signaalveranderingen goed in rekening zijn gebracht. Een groot nadeel van verwerking van RF signalen is het grote aantal datapunten dat in beschouwing moet worden genomen. Het aantal datapunten stijgt verder bij Harmonic Imaging, omdat de harmonische, hogere frequenties een hogere bemonsteringsfrequentie vereisen om aan het Nyquist criterium te voldoen. Conceptueel en door middel van simulaties wordt aangetoond dat bij RF demodulatie gevolgd door decimatie, voorafgaand aan de snelheidschatting, (1) de Doppler vergelijking gehandhaafd kan worden, (2) de informatie in de samples relatief vergroot wordt, (3) de computationele last met een factor 4 kan worden gereduceerd en zelfs verder kan worden teruggebracht voor harmonische signalen en (3) de demodulatie niet daadwerkelijk hoeft te worden uitgevoerd maar in rekening kan worden gebracht door een schaalfactor in de correlatiefunctie. Er wordt geconcludeerd dat als gevolg van decimatie, de precisie en nauwkeurigheid van de snelheidschatting nauwelijks aangetast worden, mits mogelijke frequentie 'aliasing' wordt voorkomen.

Tenslotte wordt in Hoofdstuk 6 een methode besproken voor het creëren van functionele beelden met contrastmiddelen voor ultrageluid. Deze methode is gebaseerd op de acquisitie van een reeks ultrageluid RF beelden waarin de signaalintensiteit veranderingen ten gevolge van het verloop van een bolus van het contrastmiddel door de microcirculatie van de nier van een hond wordt vastgelegd. Een groot voordeel van het gebruik en de verwerking van RF signalen ten opzichte van het gebruik van videobeelden is het ongecomprimeerde lineaire dynamische signaal bereik. Het voornaamste doel van dit hoofdstuk is de mogelijkheden te onderzoeken om functionele beelden te construeren met hoge ruimtelijke resolutie. De functionele beelden karakteriseren het verloop van de bolus and geven verdelingen van de piektijd, piekwaarde, piekoppervlakte, wash-in snelheid en wash-out vervalconstante weer. Voor evaluatie van de methode worden dierexperimenten uitgevoerd onder geïdealiseerde omstandigheden waarbij bewegingsartefacten worden geminimaliseerd en het contrastmiddel intra-arterieel wordt toegediend. Er wordt aangetoond dat verwerking van RF signalen, verkregen met een 3.5 MHz echosysteem, tot functionele

beelden met hoge ruimtelijke resolutie leidt. De ruimtelijke resolutie bedraagt 2 mm in axiale richting en 2 tot 5 mm in laterale richting. De plakdikte bedraagt 2 mm. De functionele beelden laten verschillende bekende aspecten van de nierdoorbloeding zien, zoals een heterogene verdeling en een hogere perifere doorbloeding van de cortex vergeleken met het binnenste gedeelte van de cortex. Gebaseerd op deze bevindingen en de resultaten van andere studies wordt geconcludeerd dat de functionele beelden een indicatie zijn voor de relatieve weefseldoorbloedingsverdeling van de nier. Vanwege de hoge ruimtelijke resolutie is de methode zeer gevoelig voor bewegingsartefacten. Reproduceerbaarheid op een fijne schaal kan niet worden vastgesteld vanwege de dynamische veranderingen in de heterogene doorbloedingsverdeling van de cortex van de nier. Herhaalde bolus injecties van het contrastmiddel lieten wel vergelijkbare resultaten zien op een grovere schaal.