

**Titre:** Échantillonnage spatiotemporel parcimonieux pour l'angiographie de localisation ultrasonore compressée du cerveau à faible coût  
Title: de localisation ultrasonore compressée du cerveau à faible coût

**Auteur:** Erwan Hardy  
Author:

**Date:** 2020

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Hardy, E. (2020). Échantillonnage spatiotemporel parcimonieux pour l'angiographie de localisation ultrasonore compressée du cerveau à faible coût  
Citation: [Mémoire de maîtrise, Polytechnique Montréal]. PolyPublie.  
<https://publications.polymtl.ca/5584/>

## Document en libre accès dans PolyPublie

Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/5584/>  
PolyPublie URL:

**Directeurs de recherche:** Jean Provost, & Frédéric Lesage  
Advisors:

**Programme:** Génie biomédical  
Program:

**POLYTECHNIQUE MONTRÉAL**

affiliée à l'Université de Montréal

**Échantillonnage spatiotemporel parcimonieux pour l'angiographie de  
localisation ultrasonore compressée du cerveau à faible coût**

**ERWAN HARDY**

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie biomédical

Décembre 2020

**POLYTECHNIQUE MONTRÉAL**

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

**Échantillonnage spatiotemporel parcimonieux pour l'angiographie de  
localisation ultrasonore compressée du cerveau à faible coût**

présenté par **Erwan HARDY**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

**Nikola STIKOV**, président

**Jean PROVOST**, membre et directeur de recherche

**Frédéric LESAGE**, membre et codirecteur de recherche

**Pierre BELANGER**, membre externe

## REMERCIEMENTS

Je tiens tour d'abord à remercier mon directeur de recherche, Jean, pour le cadre qu'il m'a fourni durant ces deux années, ainsi que mon co-directeur Frederic. Sur le plan technique je remercie Jonathan pour avoir répondu à mes nombreuses questions, Chloé pour m'avoir aidé à mettre le pied à l'étrier, et Vincent qui, bien qu'arrivé un peu plus tard, a pu me prodiguer quelques précieux conseils. Sur le plan moins technique je remercie Philippe et Simon pour m'avoir appris certaines expressions de cette belle langue québécoise, et plus particulièrement Simon pour avoir été mon compagnon de route, voire de galère, jusqu'au bout, Philippe nous ayant quittés trop tôt. Je n'oublie pas Hatim et sa bonhomie, Samuel, et les autres membres du laboratoire que je n'ai pas pu côtoyer autant du fait des conditions actuelles. Enfin je remercie ceux et celles qui m'ont soutenu et accompagné dans un cadre plus privé.

## RÉSUMÉ

Au cours de la dernière décennie, la microscopie de localisation ultrasonore (ULM) a permis d'imager le système vasculaire cérébral *in vivo* comme jamais auparavant, avec une résolution d'environ dix microns. Cependant, avec une cadence d'imagerie pouvant atteindre 20.000 images par seconde, cette méthode nécessite l'acquisition, la transmission, le stockage et le traitement d'une grande quantité de données. Chacune de ces étapes peut devenir difficile sans les ordinateurs et échographes adaptés à cette application. Nous proposons ici une nouvelle méthode de reconstruction, baptisée Sparse-ULM, pour diminuer cette quantité de données et la complexité du matériel nécessaire, en sous-échantillonnant de manière aléatoire les canaux d'une sonde linéaire. L'évaluation des performances de la méthode ainsi que l'optimisation des paramètres ont été principalement réalisées *in silico* dans un fantôme anatomiquement réaliste, puis comparées aux acquisitions sur un cerveau de rat avec craniotomie. La réduction du nombre d'éléments actifs en réception détériore le rapport signal à bruit des données post reconstruction et peut conduire à de fausses détections de microbulles, diminuant le contraste des angiogrammes obtenus. Cependant, cela n'impacte que faiblement la précision de localisation des microbulles. Ces résultats montrent qu'il est possible de trouver un compromis entre le nombre de canaux et la qualité du réseau vasculaire reconstruit, et démontrent la faisabilité de réaliser la microscopie de localisation avec un nombre de canaux en réception considérablement réduit, ouvrant la voie à des dispositifs peu coûteux permettant une cartographie vasculaire à haute résolution.

## ABSTRACT

Over the past decade, Ultrasound Localisation Microscopy (ULM) has made it possible to image cerebral vasculature *in vivo* as never before, with a resolution of about ten microns. However, with frame rate up to 20.000 frames per second, this method requires large amount of data to be acquired, transmitted, stored, and processed. Each of these steps can become challenging without computers or ultrasound scanners provided for this application. Herein, we propose a novel reconstruction framework, named Sparse-ULM for decrease this quantity of data and the complexity of the required hardware by randomly sub-sampling the channels of a linear probe. Method's performance evaluation as well as parameters optimization were mainly performed *in silico* in an anatomically realistic phantom and then compared to the acquisitions on a rat brain with craniotomy. Reducing the number of active elements deteriorates the signal-to-noise ratio of post-beamforming data, and could lead to false microbubbles detections, decreasing the contrast of the angiograms obtained. However, it has little effect on localization accuracy of microbubbles. These results show that a compromise can be found between the number of channels and the quality of the reconstructed vascular network, and demonstrate feasibility of performing ULM with a drastically reduced number of channels in receive, paving the way for low-cost devices enabling high-resolution vascular mapping.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT .....	V
TABLE DES MATIÈRES .....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES FIGURES .....	XI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XV
<b>CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1    Le système sanguin et ses pathologies .....	1
1.2    Imagerie du système sanguin .....	2
1.2.1    Méthodes non optiques.....	2
1.2.2    Méthodes optiques.....	2
1.2.3    Méthode hybride .....	3
1.2.4    Microscopie de localisation ultrasonore.....	4
1.3    Objectifs du projet .....	6
<b>CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE .....</b>	<b>8</b>
2.1    Principes de l'imagerie ultrasonore : du signal électrique à la formation d'une image ...	8
2.1.1    Effet piézo-électrique et sonde échographique .....	8
2.1.2    Équations d'ondes et stratégie d'émission .....	10
2.1.3    Interaction de l'onde avec le milieu .....	14
2.1.4    Enregistrement des signaux ultrasonore.....	16
2.1.5    Formation de l'image .....	17
2.1.6    Résolution du système d'imagerie .....	17

2.2	Modalités d'imagerie ultrasonore et leurs évolutions .....	18
2.2.1	Imagerie ultrasonore conventionnelle .....	19
2.2.2	Imagerie Doppler.....	19
2.2.3	Imagerie ultrasonore ultrarapide .....	20
2.2.4	Imagerie de contraste .....	21
2.2.5	Imagerie super-résolue .....	21
2.2.6	Microscopie de localisation ultrasonore .....	22
2.2.7	Imagerie ultrasonore 3D.....	23
2.3	Chaine d'acquisition et de traitement pour la microscopie de localisation ultrasonore.	24
2.3.1	Reconstruction des données .....	24
2.3.2	Filtrage du signal tissulaire .....	26
2.3.3	Corrélation avec la PSF et ajustement gaussien.....	27
2.3.4	Angiogrammes .....	27
2.4	Imagerie ultrasonore compressée .....	29
2.4.1	Ouverture synthétique parcimonieuse .....	29
2.4.2	Optimisation de la position des éléments des sondes ultrasonores .....	29
2.4.3	Acquisition comprimée .....	30
CHAPITRE 3	MÉTHODOLOGIE .....	35
3.1	Mise en place de la chaine de traitement.....	35
3.1.1	Implémentation des algorithmes .....	35
3.1.2	Amélioration de la chaine de traitement .....	35
3.1.3	Paramètres non traités .....	36
3.2	Création du fantôme physio-réaliste .....	36
3.3	Validations in-vivo.....	38

CHAPITRE 4 ARTICLE 1 : SPARSE CHANNEL SAMPLING FOR ULTRASOUND LOCALIZATION MICROSCOPY (SPARSE-ULM).....	39
4.1 Abstract .....	39
4.2 Introduction .....	39
4.3 Methods .....	41
4.3.1 Localization Microscopy Pipeline.....	41
4.3.2 Receive Channel Reduction Method.....	42
4.3.3 Creation of the In-Silico Phantom and Metrics Extracted .....	43
4.3.4 In-Vivo Acquisition Setup .....	45
4.3.5 Angiogram Display .....	46
4.3.6 Parameters of interest .....	46
4.4 Results .....	46
4.4.1 In-Silico Results .....	46
4.4.2 In-vivo results.....	48
4.5 Discussion .....	52
4.6 Acknowledgement.....	55
4.7 References .....	55
CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE .....	61
5.1 Retours sur les objectifs .....	61
5.1.1 Établir une méthode de diminution du nombre de canaux pour l'ULM .....	61
5.1.2 Extraction et étude des paramètres importants.....	61
5.1.3 Validation sur un modèle <i>in vivo</i> .....	62
5.2 Futurs développements.....	62
5.2.1 Imagerie 3D.....	62
5.2.2 Implémentation physique .....	62

5.2.3 Au-delà de Sparse-ULM .....	63
CHAPITRE 6 CONCLUSION .....	64
RÉFÉRENCES .....	65

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1-1 - Comparaison des différentes modalités d'imagerie des vaisseaux sanguins. Extrait de (Upputuri et al., 2015) .....	3
--	---

## LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 -Illustrations de 4 modalités d'imagerie non optiques : US, IRM, PET/CT et $\mu$ CT. A) Power Doppler ultrarapide directionnel du cerveau d'un nouveau-né, extrait de (Demené et al., 2014). B) Couche d'une angiographie 3D par temps de vol (TOF-MRA) du crâne acquise par IRM à 7T, extrait de (Bock, 2019). C) Vue sagittale d'un rendu 3D de CT 4D, extrait de (Meijs et al., 2017). D) Rendu volumique 3D $\mu$ CT haute résolution d'un membre postérieur ligaturé rempli de 30% de bismuth, extrait de (Zagorchev et al., 2010). ....	2
Figure 1.2 - Configuration pour l'imagerie ultrasonore ultrarapide 3D. Le système comprend quatre échographes Aixplorer (Supersonic Imaging, Aix-en-Provence, France) avec 1024 canaux en émission et 512 en réception, et 5 ordinateurs. Extrait de (Gennisson et al., 2015). © 2015 IEEE ....	6
Figure 2.1 - Paramètres géométriques d'une sonde échographique plane. Extrait de (Porée, 2017)	9
Figure 2.2 - Émission (à gauche) et réception (à droite) d'une onde ultrasonore. En émission, le signal est retardé pour obtenir un front d'onde convergent, et une apodisation est effectuée sur les éléments latéraux. En réception, les signaux sont analogiquement retardés pour pouvoir être sommés de manière cohérente.....	11
Figure 2.3 - Illustration des principales stratégies de transmission. En haut à gauche, les ondes focalisées. Les délais sont calculés pour que le front d'onde converge vers un point en aval de la sonde. En haut à droite les ondes divergentes. Les délais sont calculés pour simuler une source ponctuelle en amont de la sonde. En bas, les ondes planes. Les délais sont nuls, ou linéaires pour obtenir un angle. ....	12
Figure 2.4 - Illustration d'une mesure en ondes focalisées (à gauche) et en ondes planes avec 3 angles (à droite) La profondeur choisie correspond à la profondeur focale de la sonde en élévation. Elle est propre à chaque sonde et définie principalement par la lentille de celle-ci. ....	13
Figure 2.5 – Types de réflexion dans un milieu inhomogène. À gauche, la réflexion spéculaire à l'interface entre deux milieux d'impédances acoustiques différentes. À droite, la réflexion diffuse omnidirectionnelle d'un réflecteur ponctuel de diamètre inférieur à la longueur d'onde. Inspirée de (Roux, 2016). ....	16

Figure 2.6 - Carte 2D du cerveau d'un rat avec a) l'imagerie Doppler conventionnelle, b) l'imagerie Doppler ultrarapide et c) le fUs en stimulant les vibrisses du rat. Extrait de (Tanter & Fink, 2014). © 2014 IEEE .....	21
Figure 2.7 - ULM du cerveau d'un rat <i>in vivo</i> . Extrait de (Couture et al., 2018). © 2018 IEEE ..	23
Figure 2.8 - Sonde ultrasonore matricielle 32x32 éléments, 8MHz, fabriquée par Vermon, France. ....	23
Figure 2.9 - Schéma de l'algorithme DAS.....	24
Figure 2.10 – Différentes modalités de l'ULM. A) Positions des microbulles détectées, B) Pistes des microbulles correspondantes, C) Carte de densité des microbulles, D) Champ de vitesses moyennes. Extrait de (Hingot et al., 2019). .....	28
Figure 2.11 - a) et b) schémas d'acquisition pour l'ouverture synthétique complète et parcimonieuse respectivement. Extrait de (Korukonda & Dooley, 2011a). c) et d) déformation mesurée dans un fantôme de vaisseau avec la méthode parcimonieuse (c) et avec des ondes planes (d). Extrait de (Korukonda & Dooley, 2011b). © 2011 IEEE .....	29
Figure 2.12 - Configuration optimale pour une sonde 2D avec 256 éléments parmi 1024. Extrait de (Roux et al., 2018).....	30
Figure 2.13 - Image cardiaque. a) Image en imagerie conventionnelle, b) image avec la méthode Xampling. Extrait de (Wagner et al., 2012). © 2012 IEEE .....	32
Figure 2.14 - NRMSE (racine de l'erreur quadratique moyenne) pour différentes stratégies de sous-échantillonnage et différente base de parcimonie pour l'imagerie 3D. a) échantillonnage aléatoire (R1) b) échantillonnage aléatoire conservé selon la direction axiale (mêmes canaux en réception) (R2). c) erreur selon le nombre d'échantillons retirés pour la stratégie R1 en bleu et R2 en rouge. DCT correspond à la base de cosinus discret et K-SVD à l'algorithme d'optimisation utilisé pour trouver le dictionnaire. La stratégie d'échantillonnage R1 est légèrement meilleure que R2, car plus incohérente avec les bases utilisées, mais difficilement utilisable en pratique. Extrait de (Lorintiu et al., 2015). © 2015 IEEE .....	33
Figure 3.1 - Histogrammes de corrélation des microbulles pour différents nombres de canaux et d'angles. La barre verte représente un seuil fixe à 0,75, la barre rouge le seuil obtenu par la méthode d'Otsu et la barre verte un nombre de microbulles conservées constant, ici 30%. Le	

nombre au-dessus de l'histogramme correspond au nombre de microbulles conservées pour le seuil à 0,75.....	37
Figure 3.2 - Courbes ROC sur le seuil de corrélation pour différents nombres d'angles et de canaux. Plus le nombre de canaux est élevé, plus la courbe se décale vers le coin supérieur gauche. Les carrés verts représentent des seuils fixes, les carrés bleus un nombre de microbulles fixes, et le carré rouge représente le seuil obtenu avec la méthode d'Otsu. ..	38
Figure 4.1 - Ultrasound localization microscopy pipeline. The RF data containing the microbubble and tissue signal was reconstructed from one spatial axis (x) and one temporal axis to two spatial axes (x,z). A SVD was performed on the raw or beamformed data to remove the tissue signal. A correlation was then performed, and a Gaussian fitting on the pixels with the highest correlations allowed us to obtain the position with sub-pixel precision. These positions were accumulated on a grid to form the angiogram.....	42
Figure 4.2 - Sub-sampling method. Diagram showing an example of the subsampling method used in the 3D space formed by the frame number (slow time), emitted angles, and receive channels. Active channels are represented in white. The selected active channels change from one angle to the other, but stay constant from one frame to the next.....	43
Figure 4.3 - Physio-realistic phantom pipeline. At the left, the six segmented angioarchitectures from 2-photon measurement that were used to generate microbubble physio-realistic position and speed. At the center, the obtained phantom. At the right, the simulated sparse RF data.	44
Figure 4.4 - In-vivo acquisition setup. Diagram presenting the parameters and equipment used, from acquisition to data recording. The frame containing the RF data for the 3 angles are arranged by buffers of 400. 400 buffers are acquired, at a rate of one every 2 seconds approximately.....	45
Figure 4.5 - In-silico results for different numbers of active receive channels and angles. FNR, FPR and accuracy for a number of active receive elements varying from 16 to 128 by steps of 16 and number compounding angles varying from 3 to 13 keeping an angular sampling of 0.5°. The curves are obtained by averaging extracted metrics on the 20000 reconstructed frames. Angiograms represent a region of interest extracted from the in-silico phantom. The reference was obtained by accumulating the positions of the microbubbles while considering their azimuthal position (y) null. ....	47

Figure 4.6 - In-silico comparison of different channel selection probability laws. Comparison of 5 probability laws for 32 receive channels and 5 angles (-1, -0.5, 0, 0.5, 1). The curves are obtained by averaging metrics on the 20000 reconstructed frames. The occurrence frequencies correspond to the theoretical ones.....	48
Figure 4.7 - In-vivo results for different numbers of active receive channels. a), b), c) and d) are respectively the angiograms obtained with 16, 32, 64 and 128 channels in receive. e) is the power Doppler obtained with the same data set, i.e. with microbubbles, displayed at -45dB. Power Doppler and angiograms are in logarithmic scale. 2 regions of interest and one profile are extracted. The profiles are normalized between 0 and 1 with respect to their original image.....	50
Figure 4.8 - In-vivo results for different numbers of active receive channels with the same amount of data. a), b), c) and d) are respectively the angiograms obtained with 16, 32, 64 and 128 channels in receive. e) is the power Doppler obtained with the same data set, i.e. with microbubbles, displayed at -45dB. Power Doppler and angiograms are in logarithmic scale and the number of buffers used to reconstruct the images are adjusted to keep the same quantity of data. Two regions of interest and one profile are extracted. The profiles are normalized between 0 and 1 with respect to their original image.....	51
Figure 4.9 - In-vivo comparison of different channel selection probability laws. a), b) and c) are density maps of the in vivo rat angioarchitecture with the probability law Cen1, Uni and Ext1. d) and e) are the theoretical law for the random selection, and the effective occurrence frequency of each element. f) and g) are vessels profiles extracted from the angiogram, one at the center of the image, one outside. They are normalized between 0 and 1 with respect to the minimum and maximum of the profiles.....	52
Figure 5.1 - ULM 3D d'un cerveau de chat avec craniotomie .....	62
Figure 5.2 - Schéma d'un système pouvant être utilisé pour implémenter Sparse-ULM. LNA : amplificateur bas-bruit. LPF : Filtre passe-bas. ADC : convertisseur analogique-numérique .....	63

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CT	Tomodensitométrie
$\mu$ CT	Micro-tomodensitométrie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PET	Tomographie par émission de positons
US	Ultrasons
ULM	Microscopie de localisation ultrasonore
2D	Deux-dimensionnel
3D	Tri-dimensionnel
PSF	Figure d'étalement du point
DAS	Algorithme Retard et Somme
TGC	Gain de compensation de temps
RF	Radiofréquences
SVD	Décomposition en valeur singulière
CS	Acquisition comprimée

## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

### 1.1 Le système sanguin et ses pathologies

Long de 100.000km, le système sanguin est un des éléments cruciaux du corps humain. Il est responsable du transport des ressources vers les organes et tissus, notamment les nutriments et le dioxygène, mais aussi de l'élimination des déchets. Du fait de son rôle fondamental, une défaillance du système circulatoire, en cas d'obstruction ou de fuite, peut avoir de graves conséquences suivant l'organe qui sera impacté. En cas de défaillance cardiaque, on parlera de maladies cardio-vasculaires. Celles-ci sont la première cause de décès au monde (OMS, 2018). Le cerveau peut également être touché, comme lors des accidents vasculaires cérébraux. Ceux-ci représentent la première cause de handicap acquis (Mendis, 2013), ainsi que la deuxième cause de décès au monde (OMS, 2018). Ces troubles sont directement imputables à des dysfonctionnements de l'appareil circulatoire, et une intervention sur celui-ci, qu'elle soit chirurgicale ou médicamenteuse, est souvent nécessaire afin de rétablir une fonction normale. Cependant, d'autres pathologies, dont les mécanismes d'actions sont moins évidents, ont été montrées comme étant directement liées au système sanguin. C'est le cas par exemple de la démence, dont on impute entre 8 et 10% des cas à une maladie vasculaire et 60 à 70% à une maladie d'Alzheimer (Jellinger, 2007). Or, cette dernière serait elle-même une maladie vasculaire avec des conséquences neurodégénératives (Torre, 2002).

Certaines maladies, à contrario, engendrent des modifications du système vasculaire, au moins localement. C'est le cas notamment des cancers qui, pour combler leurs besoins en nutriments et en oxygène, vont développer rapidement un système sanguin, parfois chaotique : c'est l'angiogenèse. Or cette angiogenèse peut être utilisée contre la tumeur, en la détectant et en l'inhibant (Nishida et al., 2006).

Pouvoir imager le système vasculaire apparaît donc comme une nécessité pour plusieurs raisons : prévenir les risques, diagnostiquer, vérifier la réponse aux traitements ou encore étudier ces maladies.

## 1.2 Imagerie du système sanguin

### 1.2.1 Méthodes non optiques

La plupart des méthodes utilisées cliniquement pour l'imagerie des vaisseaux ou du flux sanguins sont non-optiques. La plus répandue est l'imagerie Doppler par ultrasons (US), notamment grâce à son faible coût. D'autres méthodes sont néanmoins utilisées : la tomodensitométrie (CT) ou la microtomodensitométrie ( $\mu$ CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore la tomographie par émission de positons (PET). Des exemples de ces modalités sont présentés à la Figure 1.1 et leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1-1. Elles constituent des outils efficaces pour l'imagerie de la macro-vascularisation, mais leur faible résolution ou contraste les rend moins efficaces pour visualiser la microvascularisation (Upputuri et al., 2015).

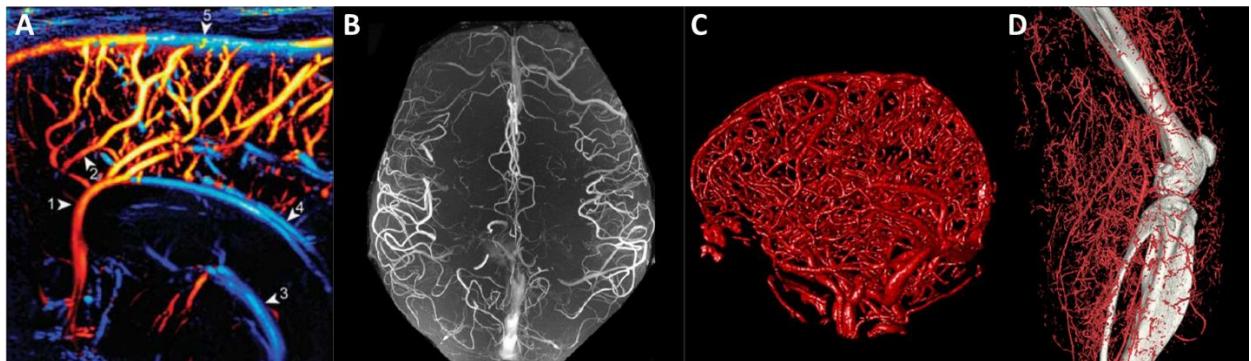


Figure 1.1 -Illustrations de 4 modalités d'imagerie non optiques : US, IRM, PET/CT et  $\mu$ CT. A) Power Doppler ultrarapide directionnel du cerveau d'un nouveau-né, extrait de (Demené et al., 2014). B) Couche d'une angiographie 3D par temps de vol (TOF-MRA) du crâne acquise par IRM à 7T, extrait de (Bock, 2019). C) Vue sagittale d'un rendu 3D de CT 4D, extrait de (Meijs et al., 2017). D) Rendu volumique 3D  $\mu$ CT haute résolution d'un membre postérieur ligaturé rempli de 30% de bismuth, extrait de (Zagorchev et al., 2010).

### 1.2.2 Méthodes optiques

L'imagerie optique est davantage utilisée pour imager la microvascularisation. En effet, des techniques comme la tomographie par cohérence optique (OCT), la microscopie d'excitation à un ou deux photons (1PFM et 2PFM respectivement), l'imagerie spectrale de polarisation orthogonale (OPS) ou encore l'imagerie de contraste par speckle laser (LSCI) offrent une résolution comprise

entre un et dix microns. C'est l'ordre de grandeur des plus petits capillaires chez l'humain. Néanmoins ces modalités ne sont effectives qu'en surface, et ne peuvent imager plus profond qu'une épaisseur de l'ordre du millimètre. De plus, leur résolution décroît avec la profondeur.

### 1.2.3 Méthode hybride

L'imagerie photo-acoustique (PAI) est une modalité d'imagerie où des pulses laser sont générés grâce à un laser dans les tissus. Ceux-ci vont alors, par effets thermiques, produire des ondes dans des fréquences de l'ordre du MHz, qui vont pouvoir être reçues par une sonde ultrasonore. Cette modalité dispose d'une bonne résolution adaptable en fonction du besoin pour aller de 800 $\mu$ m jusqu'à 0,1 $\mu$ m. La profondeur d'imagerie est également supérieure à celle de l'imagerie optique, pouvant aller jusqu'à 7cm de profondeur (Upputuri et al., 2015). La réalisation d'autres mesures comme celle de la saturation en oxygène du sang ont également été montrées.

Tableau 1-1 - Comparaison des différentes modalités d'imagerie des vaisseaux sanguins. Extrait de (Upputuri et al., 2015)

	Modalité	Résolution spatiale ( $\mu$ m)	Profondeur d'imagerie (mm)	Mesures physiologiques
Méthodes non optiques	CT	100	Corps entier	Structure osseuse, vaisseaux sanguins avec agent de contraste
	IRM	25 - 100	Corps entier	Structure des tissus mous, vaisseaux sanguins avec agent de contraste
	US	30	300	Structure des tissus mous, flux sanguin
	PET	1000	Corps entier	Flux sanguin
Méthodes optiques	OCT	1 - 10	1 - 2	Flux sanguin, saturation en O <sup>2</sup>

1PFM	1 - 2	0,2 – 0,5	Morphologie microvasculaire, flux sanguin
2PFM	1 - 2	0,5 - 1	Morphologie microvasculaire, oxygénation du sang
OPS	1 - 5	0,5 - 1	Concentration en hémoglobine totale
LSCI	10	0,1 - 70	Flux sanguin
<b>Méthode hybride</b>	<b>PAI</b>	<b>0,1 - 800</b>	<b>Concentration en hémoglobine totale, saturation en <math>O^2</math>, flux sanguin, structure des vaisseaux sanguins</b>

## 1.2.4 Microscopie de localisation ultrasonore

Bien que plus d'une dizaine de techniques d'imagerie permette d'imager les vaisseaux sanguins, aucune utilisée cliniquement ne permet d'imager l'intégralité des vaisseaux sanguins en incluant les capillaires, en profondeur, de manière non ionisante et non invasive. Or, depuis une dizaine d'années maintenant, se développe une nouvelle modalité basée sur les ultrasons : la microscopie de localisation ultrasonore (ULM). Basée sur la microscopie de localisation et l'imagerie ultrasonore ultrarapide (ces méthodes sont décrites dans la section 2.1) elle utilise l'injection de microbulles comme agent de contraste. Ces microbulles vont ensuite être imagées avec une cadence d'imagerie élevée (entre 1 et 10kHz), puis localisées. Cette méthode permet d'obtenir une résolution de l'ordre de 10 $\mu$ m, tout en imageant en profondeur. Elle montre cependant quelques inconvénients :

- La parallélisation des canaux entraîne une quantité de données à transférer simultanément plus importante. Ce taux de transfert est actuellement un des éléments limitants de cette technologie. Il requiert des échographes pouvant recevoir l'intégralité des signaux, qui est de 1024 pour une sonde matricielle permettant d'imager en trois dimensions. Les échographes actuels n'en recevant que 128 ou 256, il faut également les paralléliser, ce qui

requiert un montage similaire à celui de la Figure 1.2. Cette modalité, appréciée pour son faible coût, devient alors nettement plus onéreuse, chaque échographe ayant un coût de l'ordre de 100.000€.

- Les sondes ultrasonores sont fabriquées actuellement pour respecter le critère de Nyquist. La distance entre chaque élément piézo-électrique (nommée pitch), comprenant la largeur de l'élément (width) et l'espacement entre ceux-ci, est inférieure ou égale à la longueur d'onde utilisée pour limiter le repliement spectral (aliasing), et les artefacts dans l'image qui en découlent. Pour imager une grande tranche en 2D ou un grand volume en 3D, il faut donc beaucoup d'éléments. Cela augmente la complexité des sondes, surtout à haute fréquence où la taille des éléments est petite, et en 3D. Cette complexité se répercute encore une fois sur le prix. Pour les sondes 3D, le coût varie quadratiquement par rapport au nombre d'éléments.
- Enfin, pour une même qualité d'image que les ondes focalisées, les ondes planes requièrent plusieurs angles qui constituent autant de données supplémentaires à stocker.

Ces problèmes pourraient être résolus en sous-échantillonnant aléatoirement les canaux des sondes d'acquisition lors d'une acquisition pour l'ULM. En effet, avec l'ULM, la résolution n'est plus définie par la longueur d'onde utilisée, mais par la faculté à localiser des microbulles éparses. Cette étude vise à montrer que l'intégralité des canaux d'une sonde ultrasonore n'est pas simultanément nécessaire pour cela, et à quantifier la dégradation des images au regard de plusieurs paramètres : le nombre de canaux en réception, le nombre d'angles, et la position des canaux actifs.



Figure 1.2 - Configuration pour l'imagerie ultrasonore ultrarapide 3D. Le système comprend quatre échographes Aixplorer (Supersonic Imaging, Aix-en-Provence, France) avec 1024 canaux en émission et 512 en réception, et 5 ordinateurs. Extrait de (Gennisson et al., 2015). © 2015 IEEE

### 1.3 Objectifs du projet

Afin de réaliser ce projet, l'objectif principal a été découpé en trois objectifs spécifiques.

- Déterminer la faisabilité d'une méthode de réduction du nombre de canaux pour l'angiographie de localisation ultrasonore compressée.
  - Adapter la chaîne de traitement de la microscopie de localisation aux données sous-échantillonées dans la dimension des canaux
  - Créer un fantôme in silico pour évaluer les performances de la méthode, en extrayant les métriques adéquates
  - Extraire et étudier les paramètres influençant la qualité des images obtenues
  - Valider la méthode sur des données in vivo

Ces travaux ont mené aux publications et présentations suivantes :

Article scientifique :

E. Hardy, J. Porée, H. Belgharbi, C. Bourquin, F. Lesage, J. Provost, « Sparse channel sampling for ultrasound localization microscopy (Sparse-ULM) ». Soumis à « Physics In Medicine and Biology » le 23 novembre 2020

Brevet provisoire :

E. Hardy, J. Porée, F. Lesage, J. Provost, « Methods and Systems for Ultrasound Localization Microscopy », 63061915, August 2020

Présentation par affiche en conférence :

E. Hardy, J. Porée, H. Belgharbi, C. Bourquin, F. Lesage, J. Provost, « Sparse channel sampling for ultrasound localization microscopy (Sparse-ULM) ». International Ultrasonics Symposium, IEEE, Las Vegas, Nevada, USA, Sep. 06-11, 2020.

## CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

### 2.1 Principes de l'imagerie ultrasonore : du signal électrique à la formation d'une image

Cette section présente les principes physiques qui entrent en jeu en imagerie ultrasonore, et que l'on utilise pour passer d'un signal électrique à une image exploitable.

#### 2.1.1 Effet piézo-électrique et sonde échographique

L'effet piézo-électrique est un couple de propriétés que possèdent certains matériaux. Ces matériaux, lorsqu'ils sont soumis à une contrainte mécanique vont se polariser électriquement : c'est l'effet direct. Réciproquement, ceux-ci vont se déformer lorsque soumis à un champ électrique : c'est l'effet inverse. Ces matériaux permettent ainsi une conversion entre l'énergie électrique et l'énergie mécanique. Les applications sont légion tant pour l'effet direct (microphone, capteur d'accélération) que pour l'effet inverse (haut-parleur, montre à quartz). Cet effet est utilisé pour l'émission et la réception d'ondes ultrasonores par les sondes échographiques.

La majeure partie des sondes échographiques utilisent la piézo-électricité, même si d'autres méthodes se développent actuellement, comme les transducteurs ultrasonores micro-usinés capacitifs (abrégé CMUT) (Oralkan et al., 2002). Une sonde est donc une barrette d'éléments piézo-électriques en céramique, dont la taille, le nombre et l'agencement varient en fonction de l'application souhaitée. Les sondes linéaires comme celle présentée à la Figure 2.1 sont courantes.

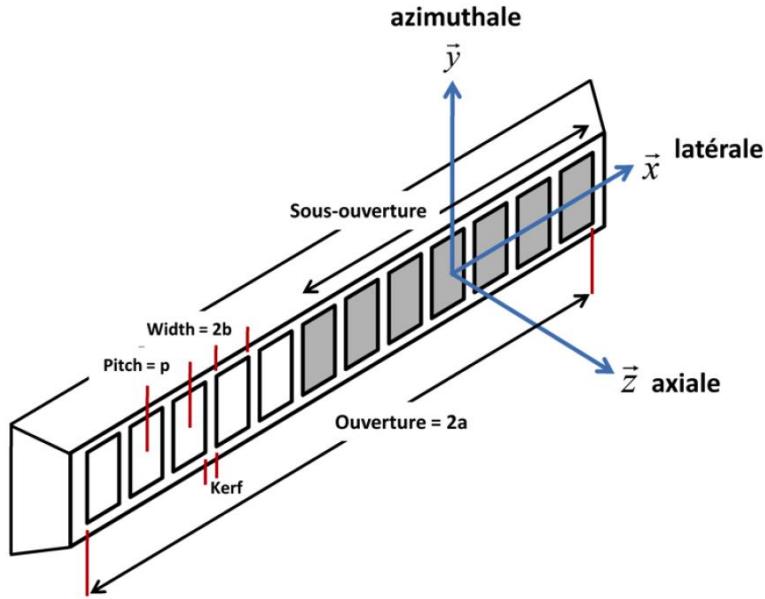


Figure 2.1 - Paramètres géométriques d'une sonde échographique plane. Extrait de (Porée, 2017)

Une sonde peut être définie par sa réponse impulsionnelle (réponse à une excitation en Dirac), qui dépend des paramètres géométriques de celle-ci. Un des paramètres primordiaux de cette sonde est la fréquence centrale. Elle dépend principalement de la largeur des éléments (pitch,  $p$ ) ainsi que de la célérité du son dans le milieu ( $c$ ), tel que :

$$fc = \frac{c}{2p} \text{ [Hz]} \quad (2.1)$$

Avec

$$c = \frac{1}{\sqrt{\rho\kappa}} \quad (2.2)$$

$\rho$  étant la densité du milieu et  $\kappa$  sa compressibilité

En acoustique médicale, les fréquences utilisées vont de 1 à 20 MHz, ce qui correspond, en considérant la célérité du son dans les tissus à 1540 m/s, à des longueurs d'onde comprises entre 1.5mm et 77μm.

## 2.1.2 Équations d'ondes et stratégie d'émission

Pour générer l'onde ultrasonore, une tension de forme et de longueur variable, appelée pulse, va être appliquée aux éléments piézo-électriques. La perturbation va se propager dans le milieu, et son champ de pression décrit par l'équation d'onde

$$\nabla^2 p = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} \quad (2.3)$$

Il existe plusieurs solutions à cette équation. Les ondes planes sont l'une d'entre elles. La pression selon la direction axiale, ou profondeur  $z$ , ainsi que selon le temps  $t$  s'exprime alors :

$$p(z, t) = p_0 \cos[2\pi(\lambda z - ft)] \quad (2.4)$$

Avec  $\lambda$  la longueur de l'onde émise,  $f$  sa fréquence et  $p_0$  son amplitude.

L'on considérera ici principalement la propagation longitudinale de l'onde, même si les ondes de cisaillement sont également utilisées, notamment pour l'élastographie.

### 2.1.2.1 Émission d'une onde ultrasonore

Pour émettre une onde ultrasonore, chaque élément avec lequel on souhaite émettre doit recevoir un signal électrique. Néanmoins tous les éléments ne doivent pas nécessairement recevoir ce signal avec la même intensité, on parle d'apodisation, ni en même temps, on parle de retard. Ces deux modulations du signal sont implémentées analogiquement via des poids et des délais, comme illustré à la Figure 2.2.

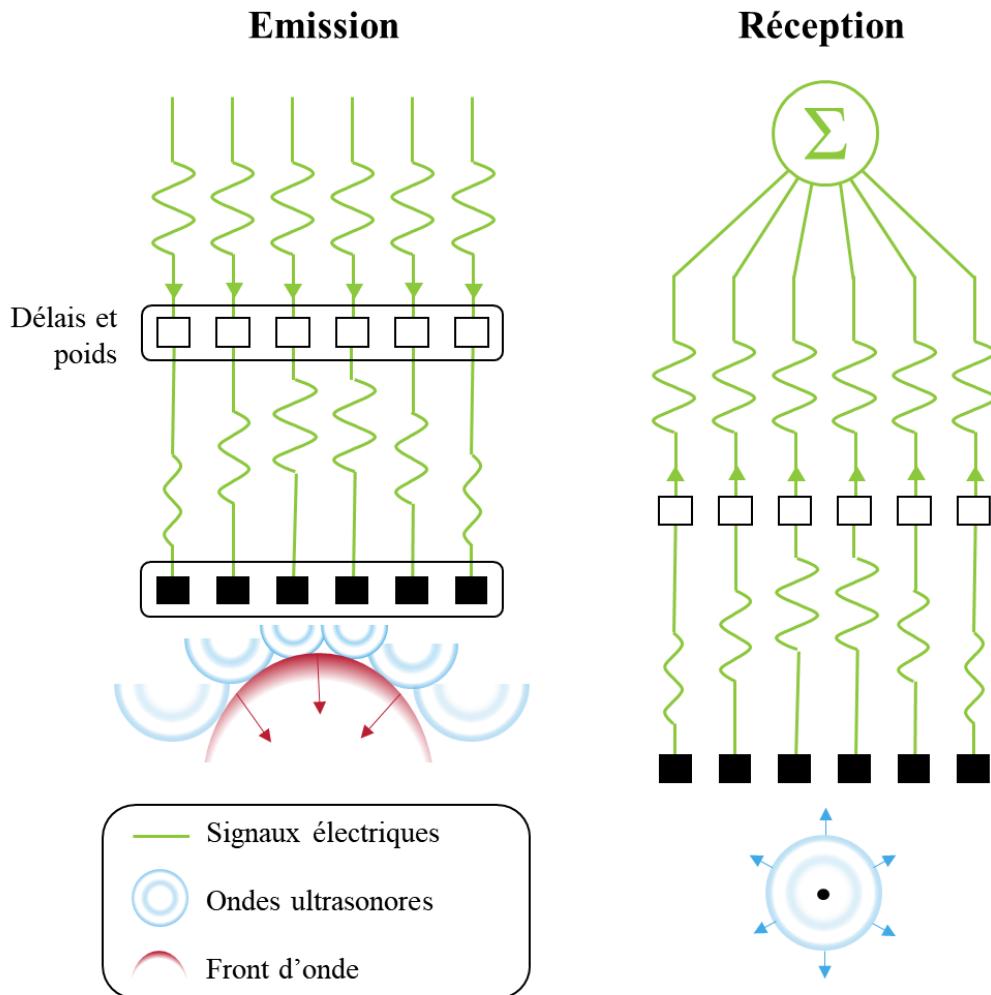


Figure 2.2 - Émission (à gauche) et réception (à droite) d'une onde ultrasonore. En émission, le signal est retardé pour obtenir un front d'onde convergent, et une apodisation est effectuée sur les éléments latéraux. En réception, les signaux sont analogiquement retardés pour pouvoir être sommés de manière cohérente.

Il existe plusieurs stratégies d'émission, produisant des fronts d'onde de formes différentes. Est appelé front d'onde l'ensemble des points de l'espace où l'onde a la même phase. Les ondes principalement utilisées sont les ondes planes, focalisées et divergentes. Leur illustration est fournie à la Figure 2.3.

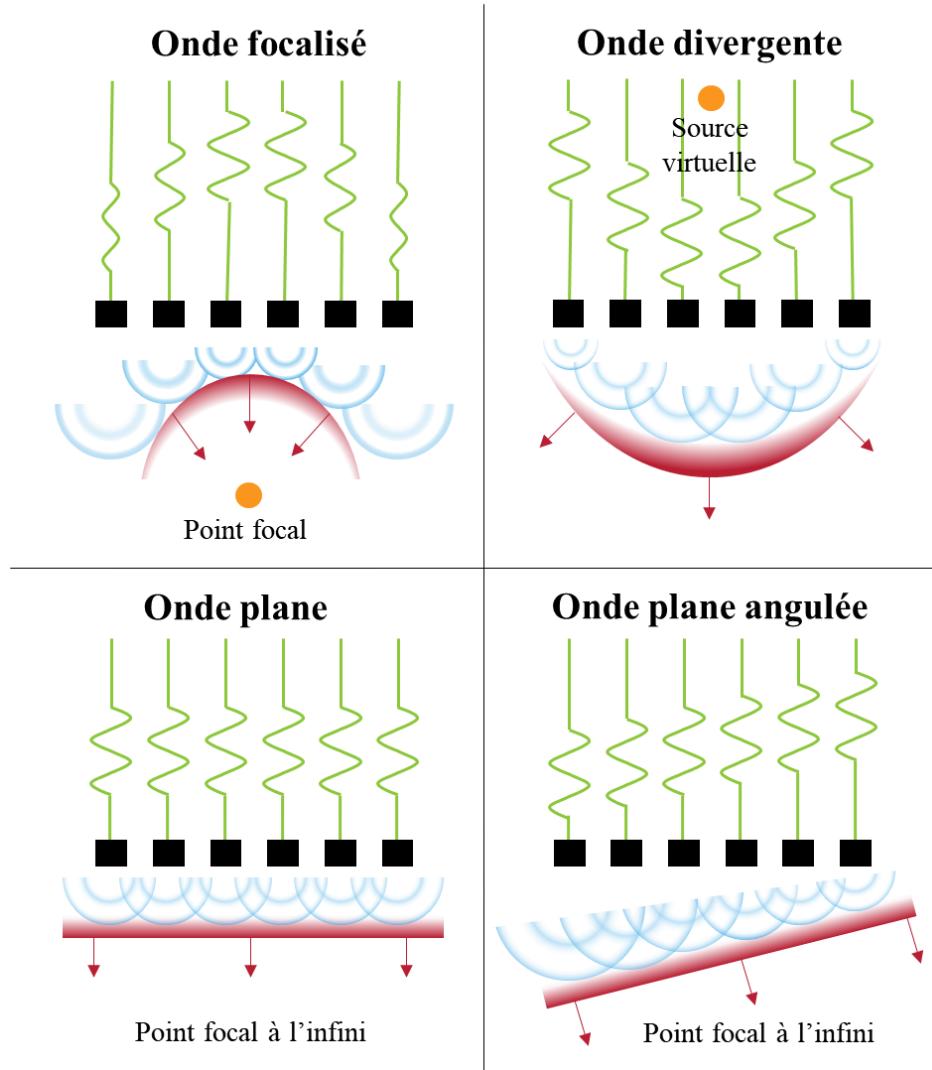


Figure 2.3 - Illustration des principales stratégies de transmission. En haut à gauche, les ondes focalisées. Les délais sont calculés pour que le front d'onde converge vers un point en aval de la sonde. En haut à droite les ondes divergentes. Les délais sont calculés pour simuler une source ponctuelle en amont de la sonde. En bas, les ondes planes. Les délais sont nuls, ou linéaires pour obtenir un angle.

#### 2.1.2.2 Ondes focalisées

Les ondes focalisées sont les plus utilisées cliniquement à l'heure actuelle. Pour acquérir une image, on calcule les délais afin de faire focaliser l'onde en un point situé en aval de la sonde, dans le milieu à imager. Deux méthodes sont possibles :

- Une sous ouverture est utilisée. Le point focal se trouve alors en dessous de l'élément en réception, lui-même placé au centre de la sous-ouverture (voir Figure 2.4).
- Toute la sonde est utilisée et les délais sont ajustés pour focaliser sur les différents points d'une droite située à une certaine profondeur, créant ainsi des ondes focalisées orientées.

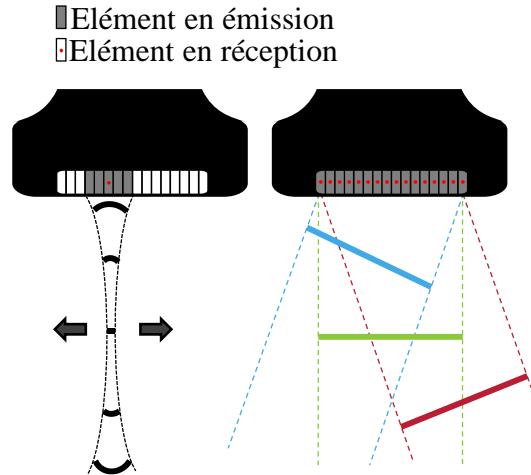


Figure 2.4 - Illustration d'une mesure en ondes focalisées (à gauche) et en ondes planes avec 3 angles (à droite)

La profondeur choisie correspond à la profondeur focale de la sonde en élévation. Elle est propre à chaque sonde et définie principalement par la lentille de celle-ci.

Une image est ainsi obtenue colonne par colonne, et nécessite par conséquent entre 64 et 128 couples émission/réception.

### 2.1.2.3 Ondes divergentes

Les ondes divergentes sont créées en simulant une source ponctuelle en amont de la sonde. Cependant, du fait que l'énergie se dissipe, les zones à imager n'en reçoivent que peu. Cela peut être compensé en envoyant plusieurs ondes divergentes, en combinant les images au moment de la reconstruction.

### 2.1.2.4 Ondes planes

Introduites au début des années 80 (Delannoy et al., 1979; Shattuck et al., 1984), les ondes planes sont une alternative notamment aux ondes focalisées présentées précédemment. Contrairement à ces dernières qui viennent focaliser l'onde sur chaque ligne de l'image, et qui a donc besoin

d'autant d'acquisitions que de ligne dans l'image (par exemple 128 pour une sonde à 128 éléments), l'intégralité du milieu est insonifiée en une seule fois (voir Figure 2.4). Cette augmentation de cadence se fait au prix d'une perte de contraste, qui peut toutefois être compensée en envoyant des ondes planes angulées, et en moyennant ces acquisitions après les avoir reconstruites, on parle alors de « compounding ». En théorie, il faut  $n$  angles pour obtenir la même résolution qu'avec des ondes focalisées où :

$$n = \frac{L}{\lambda F} \text{ avec } F = \frac{z}{2a} \quad (2.5)$$

$L$  étant la largeur de la sonde,  $\lambda$  la longueur d'onde,  $F$  le F-number, un paramètre dépendant de la directivité des éléments,  $z$  la profondeur de reconstruction et  $2a$  l'ouverture comme définie à la Figure 2.1 (Montaldo et al., 2009).

Par exemple, en prenant  $F=1.5$  (généralement compris entre 1 et 2),  $\lambda=100\mu\text{m}$  et  $L=1\text{cm}$ , il faut environ 67 ondes planes pour que le système d'imagerie produise la même réponse impulsionale. En pratique, une dizaine suffit.

### 2.1.3 Interaction de l'onde avec le milieu

La propagation de l'onde induit un déplacement des molécules constitutives du milieu. Plusieurs interactions sont alors possibles.

#### 2.1.3.1 Atténuation

Le déplacement des molécules du milieu génère un échauffement de celui-ci. Une partie de l'énergie mécanique est alors dissipée sous forme thermique. Cette perte est modélisable par l'équation :

$$p(z) = p_0 e^{-\alpha z} \quad (2.6)$$

Où  $\alpha$  est un coefficient dépendant de la longueur d'onde utilisée, variant dans le même sens.

Bien que cette conversion en énergie thermique soit parfois recherchée dans le cadre de traitement, notamment de tumeurs (Marmor et al., 1979), elle diminue la qualité du signal dans un contexte d'imagerie. Il faut alors trouver un compromis entre la longueur d'onde utilisée, dont la diminution

augmentera la résolution, et la profondeur d'imagerie désirée. Il est néanmoins possible de tenir compte de cet effet au moment de l'enregistrement des données ou bien de leur reconstruction avec un gain de compensation de temps (TGC).

### 2.1.3.2 Réflexions spéculaires

Les milieux diffusant une onde acoustique possèdent une impédance acoustique  $Z$  tel que :

$$Z = \rho c \quad (2.7)$$

Lorsqu'une onde rencontre une interface entre deux milieux d'impédances distinctes, une partie de l'onde incidente va être transmise et éventuellement réfractée, tandis qu'une partie va être réfléchie. En utilisant les notations de la Figure 2.5, le coefficient de réflexion  $R$  et de transmission  $T$  s'écrivent alors (Suetens, 2009) :

$$R = \frac{(Z_2 \cos \theta_i - Z_1 \cos \theta_t)^2}{(Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t)^2} \text{ et } T = 1 - R = \frac{4Z_1 Z_2 \cos \theta_i \cos \theta_t}{(Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t)^2} \quad (2.8)$$

Avec, d'après les lois de Snell-Descartes :

$$\cos \theta_t = \sqrt{1 - \left( \frac{c_2}{c_1} \sin \theta_i \right)^2} \quad (2.9)$$

Ce type de réflexion a peu lieu en imagerie ultrasonore car il nécessite que les milieux aient des impédances relativement différentes, comme c'est le cas pour les interfaces air/tissus et tissus/os. Pour éviter les interfaces air/tissus, du gel est utilisé cliniquement entre la sonde et la zone à imager. Les os peuvent donc générer des réflexions importantes, même si en pratique, on essaye de les éviter.

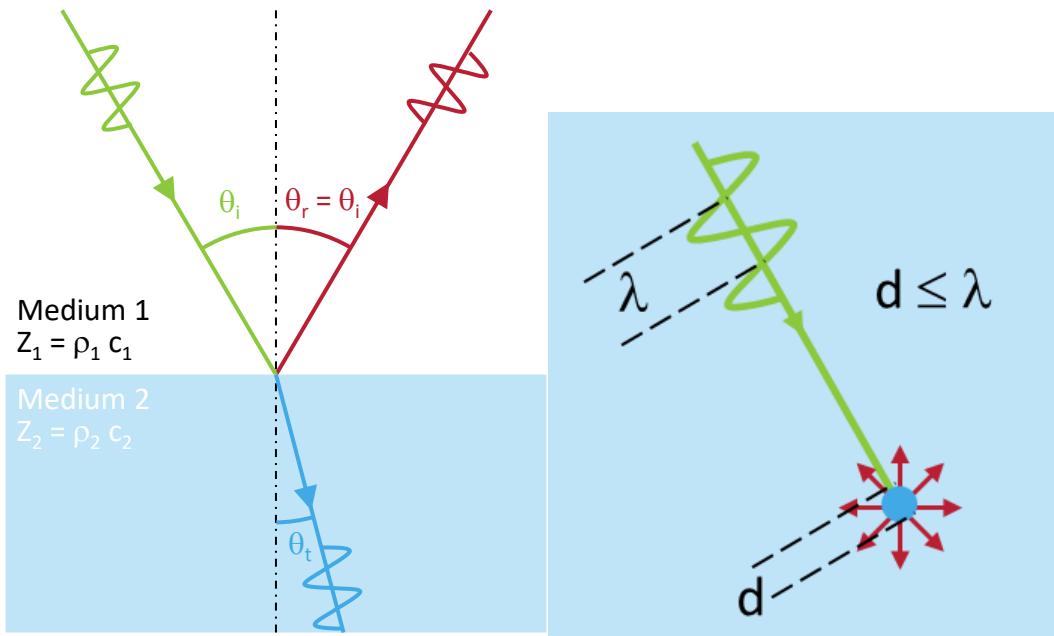


Figure 2.5 – Types de réflexion dans un milieu inhomogène. À gauche, la réflexion spéculaire à l'interface entre deux milieux d'impédances acoustiques différentes. À droite, la réflexion diffuse omnidirectionnelle d'un réflecteur ponctuel de diamètre inférieur à la longueur d'onde. Inspirée de (Roux, 2016).

### 2.1.3.3 Réflexions diffuses

Contrairement aux réflexions spéculaires qui nécessitent des interfaces, les réflexions diffuses peuvent apparaître dans les tissus. En effet, en pratique, les tissus montrent localement des variations de densité et de compressibilité. Les inhomogénéités de taille inférieure à la longueur d'onde se comportent, au passage de l'onde ultrasonore, comme des sources ponctuelles et participent au signal rétrodiffusé vers la sonde (voir Figure 2.5). Elles sont responsables de la granularité des images ultrasonores, appelée speckle, qui est propre à chaque tissu et qui permet donc de les caractériser ou de les suivre.

### 2.1.4 Enregistrement des signaux ultrasonore

Les ondes rétrodiffusées vers la sonde sont reconvertis en signal électrique par les éléments piézoélectriques. Ces signaux ultrasonores sont des signaux radiofréquences (RF) variant entre 1 et 20 MHz selon la sonde utilisée. Afin de respecter le critère de Nyquist, il faut, à priori, échantillonner les signaux à une fréquence deux fois supérieure à la fréquence maximale. Or il se

trouve que le signal d'intérêt en ultrason est souvent à bande de fréquences étroite, comprise entre 50 et 70% de la fréquence centrale de la sonde (Kirkhorn, 1999). Il est donc possible grâce à la mise en quadrature de phase (IQ) de récupérer 200%, 100% ou 50% de la bande passante (la bande passante est définie ici comme les fréquences entre 0 et la fréquence centrale de la sonde, et non la fréquence maximale). Concrètement, cette mise en quadrature est réalisée en échantillonnant les signaux à quatre fois la fréquence centrale de la sonde utilisée, puis en conservant tous les échantillons (200%), deux sur quatre (100%) ou deux sur huit (50%) selon la bande passante que l'on souhaite conserver. Le premier échantillon devient la partie réelle du signal, le deuxième la partie imaginaire. Il est possible, mais pas indispensable, d'interpoler la partie imaginaire pour la recaler sur le même temps d'échantillonnage que la partie réelle.

## 2.1.5 Formation de l'image

Le processus de formation de l'image, ou reconstruction est l'étape qui permet de passer des signaux électriques à une image. Le principe repose principalement sur le recalage des signaux pour les sommer de manière cohérente. Les algorithmes comme le Retard et Somme (DAS) sont présentés à la section 2.3.1.

## 2.1.6 Résolution du système d'imagerie

En imagerie 2D, on distingue principalement 3 résolutions : la résolution axiale, latérale et temporelle. Dans la direction azimutale, on parlera plus volontiers de focalisation en élévation. En effet, la lentille de la sonde permet de focaliser l'onde à une profondeur définie appelée focale en élévation. À cette profondeur, la largeur de l'onde est comprise entre 0.5 et 1mm. C'est dans cette direction que la résolution est la moins bonne.

### 2.1.6.1 Résolution axiale

La résolution axiale quant à elle est définie comme la différence de profondeur minimale entre deux réflecteurs pour qu'ils puissent être distingués l'un de l'autre. Elle est en théorie égale à la moitié de la longueur d'onde utilisée (Ng & Swanevelder, 2011), mais elle est influencée par la longueur du pulse. La longueur de pulse est définie comme le produit de la durée du pulse (nombre période de sinus généralement) par la longueur d'onde. Un pulse spatialement court donne une meilleure résolution. Une haute fréquence et un nombre de cycles faible sont donc à privilégier.

Cependant, les hautes fréquences sont plus atténuerées et un pulse court possède une plage fréquentielle plus importante, ce qui peut nuire à la qualité du signal reçu par la sonde.

#### 2.1.6.2 Résolution latérale

La résolution latérale est la distance minimale séparant deux réflecteurs dans la direction orthogonale à celle de propagation de l'onde. En ondes focalisées, elle est principalement définie par la largeur du faisceau ultrasonore. Celle-ci est définie comme (Ng & Swanevelder, 2011) :

$$L_F = \lambda \frac{F_L}{2a} \quad (2.10)$$

Avec  $F_L$  la profondeur de focalisation et  $2a$  l'ouverture.

Elle peut être améliorée en focalisant l'onde à plusieurs profondeurs, mais cela augmente le nombre d'émissions/réceptions nécessaires, diminuant ainsi la cadence d'imagerie et par conséquent la résolution temporelle.

#### 2.1.6.3 Résolution temporelle

La résolution temporelle correspond au pas de temps entre chaque image. Dans le cadre de l'imagerie conventionnelle, elle peut être approximée par :

$$R_T \approx N \frac{2z_{max}}{c} \quad (2.11)$$

Avec  $c$  la célérité de l'onde,  $N$  le nombre de tirs nécessaire pour former une image et  $z_{max}$  la profondeur maximum. Avoir une bonne résolution temporelle est utile pour suivre des phénomènes rapides. Cette résolution peut être augmentée en diminuant le nombre de tirs, ce qui nuira principalement à la résolution latérale ou diminuera la largeur du champ imagé.

## 2.2 Modalités d'imagerie ultrasonore et leurs évolutions

Cette partie vise à donner un aperçu des modalités d'imagerie utilisée en pratique clinique ou en recherche, afin de saisir les avancées qui ont abouti à la microscopie de localisation ultrasonore et d'en comprendre l'intérêt.

## 2.2.1 Imagerie ultrasonore conventionnelle

Bien que l'imagerie ultrasonore apparaisse dans les années 40, c'est dans les années 50 et 70 qu'elle se développe réellement pour devenir ce que nous connaissons aujourd'hui, notamment en bénéficiant des avancées du sonar (Shung, 2015). En effet, dans les années 50 sont établies les bases de l'imagerie pulse-écho, permettant l'étude des différents tissus, ainsi que celle de l'imagerie Doppler, permettant de mesurer les vitesses d'écoulement des fluides. Mais c'est seulement dans les années 70, lorsqu'un seul élément piézo-électrique (A-Mode), parfois motorisé, laisse place à une barrette d'éléments contrôlés indépendamment (B-Mode) que les possibilités de cette modalité s'élargirent. S'ensuivit le développement de plusieurs méthodes comme les ondes pulsées, les ondes continues, les ondes focalisées ou encore les ondes planes. Bien que le contraste en imagerie ultrasonore soit assez faible, à cause du « speckle », cette granularité typique que l'on voit sur les échographies et qui rend l'identification de structure tissulaire difficile, cette modalité est devenue la deuxième la plus utilisée actuellement (derrière la radiographie à rayon X), en proposant une solution peu onéreuse, sûre, et non ionisante (Shung, 2015).

Un autre mode d'imagerie, le M-mode, permet d'imager une colonne du milieu, et ce au cours du temps. Cette modalité est principalement utilisée en imagerie cardiaque pour suivre la déformation du cœur.

## 2.2.2 Imagerie Doppler

L'imagerie Doppler est une technique d'imagerie qui utilise l'effet du même nom. Elle permet d'imager les vaisseaux sanguins, principalement les vaisseaux sanguins périphériques, et d'en mesurer le flux, de manière précise et non invasive. Cette technique utilise la variation de la fréquence de l'onde (effet Doppler) par les globules rouges qui se déplacent dans les vaisseaux, ce qui permet d'en extraire la vitesse et la direction. Il en existe trois variantes : le Doppler pulsé, couleur, et puissance (Cura et al., 2012).

### 2.2.2.1 Doppler pulsé

Pour effectuer un Doppler pulsé, on procède comme en imagerie conventionnelle. Un pulse court est émis et l'écho résultant enregistrer par la sonde, et ce de manière répétitive avec une fréquence appelée fréquence de répétition du pulse (PRF). De cette fréquence dépend la profondeur maximale

d'imagerie  $z_{max}$  ainsi que la vitesse maximale  $v_{max}$  que l'on pourra imager sans repliement spectral avec :

$$PRF \approx \frac{c}{2z_{max}} \text{ et } v_{max} = \frac{c PRF}{2f_c} \quad (2.12)$$

$f_c$  étant la fréquence centrale de la sonde.

On obtient alors, pour un vaisseau fixé un spectre des vitesses. Celui-ci peut être superposé à une image B-mode, on appelle cela le Doppler duplex.

### 2.2.2.2 Doppler couleur

Cette technique vise à acquérir simultanément une image ultrasonore classique, ainsi que l'information de vitesse et de direction par effet Doppler. Cette information est ensuite encodée sur l'image par de la couleur. On utilise conventionnellement le rouge pour les vaisseaux avec un flux se dirigeant vers la sonde et le bleu pour ceux s'en éloignant.

### 2.2.2.3 Doppler puissance

Le Doppler puissance utilise la vitesse des flux sanguins comme critère discriminant afin de les extraire du signal tissulaire. Une fois le signal tissulaire retirée, l'image est reconstruite et on obtient une carte de l'intensité, ou de la puissance, des vaisseaux sanguins. Cette mesure sera directement proportionnelle au nombre d'erythrocytes présent dans chaque pixel. Du fait que l'on n'utilise pas de variation fréquentielle de l'onde, cette méthode est plus sensible, et non impactée par l'angulation de la sonde et le repliement spectral.

## 2.2.3 Imagerie ultrasonore ultrarapide

L'imagerie ultrarapide (Tanter & Fink, 2014) désigne une technique d'imagerie dans laquelle on insonifie un large champ de vue, grâce à l'utilisation d'ondes planes, avant de récupérer le signal pour former une image, et ce, plus de 1000 fois par secondes. Bien que le concept date de la fin des années 70, ce n'est que très récemment que cette technologie a pu être implémentée cliniquement (Couture et al., 2018). Cette avancée a été permise grâce aux développements des calculs parallèles et sur processeurs graphiques (GPU), rendant possible la reconstruction des images en temps réel. Cela a ouvert la porte à de nombreuses techniques d'imagerie. Il est désormais possible de suivre le déplacement d'ondes de cisaillement pour l'élastographie (Sandrin

et al., 1999), de faire du Doppler ultrarapide (Montaldo et al., 2010), ou encore de l'imagerie ultrasonore fonctionnelle (Macé et al., 2011) (fUS, par analogie avec l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle). La Figure 2.6 illustre les différences entre l'imagerie Doppler conventionnelle, l'imagerie Doppler ultrarapide et l'imagerie fonctionnelle.

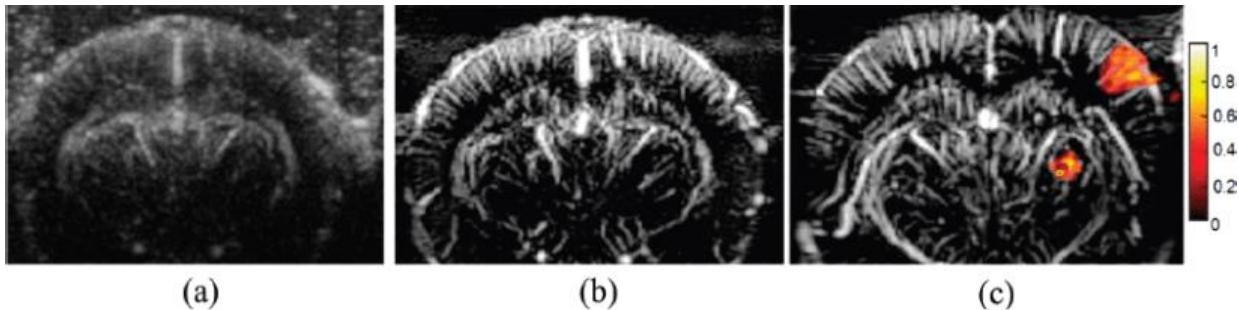


Figure 2.6 - Carte 2D du cerveau d'un rat avec a) l'imagerie Doppler conventionnelle, b) l'imagerie Doppler ultrarapide et c) le fUS en stimulant les vibrisses du rat. Extrait de (Tanter & Fink, 2014).  
© 2014 IEEE

## 2.2.4 Imagerie de contraste

L'imagerie de contraste, ou imagerie à contraste amélioré, est l'ajout d'agents de contraste aux méthodes d'imagerie traditionnelles. En imagerie ultrasonore, il s'agit de microbulles, composées d'une couche externe biocompatible comme des lipides, des ou des biopolymères renfermant un gaz (Quaia, 2007). Les microbulles permettent d'améliorer le signal non seulement grâce à leur échogénicité importante, mais aussi grâce à leur non-linéarité. En effet, si la puissance acoustique reçue par les microbulles est suffisamment importante et à leur fréquence de résonance, la dilatation des microbulles sera plus importante lors des moments de dépression du milieu que la contraction lors des moments de surpression, générant des fréquences harmoniques. L'usage de microbulles est considéré comme sûr, et les effets secondaires sont rares et d'intensité modérée chez l'humain (Quaia, 2007) .

## 2.2.5 Imagerie super-résolue

On peut qualifier d'imagerie ultrasonore super-résolue les techniques qui permettent de surpasser les limites fixées par la diffraction, et d'obtenir des résolutions inférieures à la longueur d'onde. Pour cela, plusieurs méthodes ont été développées, basées notamment sur les interactions avec d'autres types d'ondes, acoustiques ou magnétiques par exemple (Fink & Tanter, 2010).

La majeure partie des études utilisant uniquement des ondes ultrasonores, les auteurs sont parvenus à obtenir une résolution de  $\lambda/3$  (Couture et al., 2018), en utilisant par exemple le renversement l'opérateur de retournement temporel comme une matrice de covariance (Prada & Thomas, 2003). Cependant, cette méthode n'était pas réalisable *in vivo*, car la méthode nécessite un nombre de réflecteurs inférieur au nombre de piézo-électrique de la sonde, ce qui n'est pas le cas avec un tissu biologique. Cette méthode et d'autres n'ont pas été applicables, néanmoins un point important en est ressorti : pour obtenir une image super résolue, il faut un nombre limité de réflecteurs (Couture et al., 2018).

## 2.2.6 Microscopie de localisation ultrasonore

En imagerie ultrasonore comme en optique, il a longtemps fallu chercher un compromis entre la surface de pénétration et la résolution de l'image. En effet, la résolution dépend de la fréquence d'émission des ondes et est limitée par le phénomène de diffraction (Couture et al., 2018). En outre, plus la longueur d'onde est faible, moins l'onde pénètre dans le milieu. Par exemple, à 15MHz, la résolution classique est de l'ordre de la longueur d'onde soit 0.1mm, et la distance à laquelle l'onde a perdu la moitié de son énergie est de 5mm. À 3 MHZ, la résolution diminue à 0.5mm, mais la profondeur de mi-énergie augmente à 15mm. Pour outrepasser cet état de fait, les imageries optique et ultrasonore ont trouvé une solution : la microscopie de localisation. Cette méthode se base sur la détection des centroïdes d'objets épars ou 'activables' dans le temps. En ultrasons, il peut s'agir de microbulles de gaz (Christensen-Jeffries, 2017), initialement utilisées comme agent de contrastes pour l'imagerie Doppler (Couture et al., 2012), et plus globalement en imagerie de contraste, ou des nanogouttelettes (G. Zhang et al., 2018). La résolution s'affranchit ainsi des limites de la diffraction, et est désormais définie par la faculté de localiser le centre de la figure d'étalement du point (PSF) des microbulles. Cela permet par exemple d'imager les microstructures vasculaires dans le cerveau (Figure 2.7).

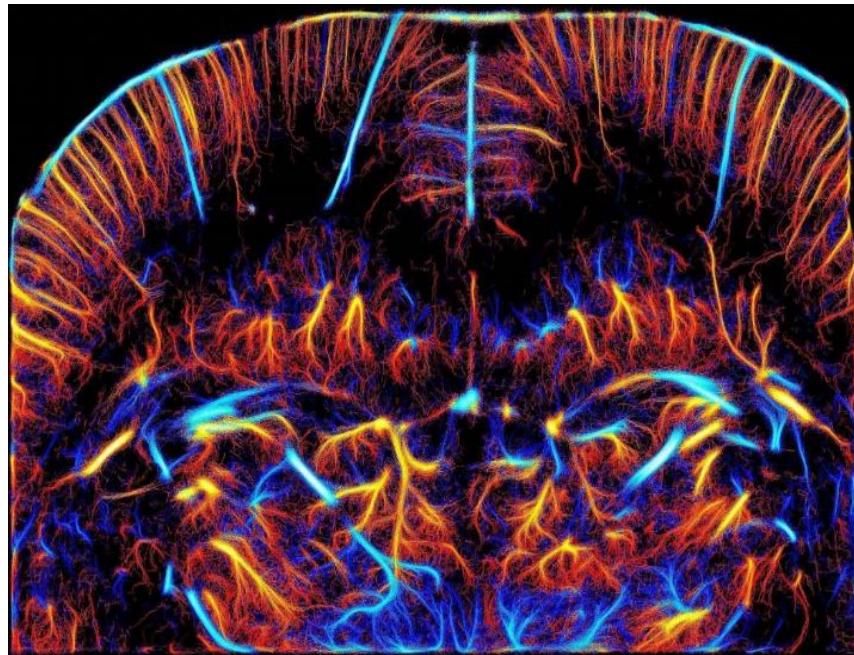


Figure 2.7 - ULM du cerveau d'un rat *in vivo*. Extrait de (Couture et al., 2018). © 2018 IEEE

### 2.2.7 Imagerie ultrasonore 3D



Figure 2.8 - Sonde ultrasonore matricielle 32x32 éléments, 8MHz, fabriquée par Vermon, France.

Toutes les techniques évoquées précédemment ont été développées en 2D, mais leur pendant tridimensionnel existe pour la plupart. En effet, grâce à une sonde matricielle comme celle de la Figure 2.8, il est possible d'imager un volume en une seule acquisition. Cela à l'avantage évident d'avoir une vue d'ensemble sur un organe, et de pouvoir saisir des phénomènes ayant lieu dans la dimension orthogonale au plan d'imagerie 2D choisi. Une des applications pour laquelle l'imagerie 3D à démontrer son efficacité est la mesure de la rigidité artérielle, avec une réduction de la

variabilité inter et intra-observateur. Elle permet également de réaliser des Doppler ultrarapides, mais également la microscopie de localisation ultrasonore, comme sur la Figure 5.1.

## 2.3 Chaine d'acquisition et de traitement pour la microscopie de localisation ultrasonore

La méthode générale pour réaliser l'ULM a été décrite dans (Christensen-Jeffries, 2017), cependant, les algorithmes utilisés peuvent différer selon les groupes. Des étapes supplémentaires peuvent être ajoutées, comme de la correction de mouvement, la correction d'aberrations, ou la séparation des microbulles suivant leur direction. Cette section décrit les algorithmes majoritairement utilisés dans la littérature. Un aperçu de la chaîne de traitement est donné à la Figure 4.1.

### 2.3.1 Reconstruction des données

#### 2.3.1.1 Algorithme DAS

La reconstruction (ou beamforming) est l'une des étapes primordiales de l'imagerie ultrasonore. La méthode la plus répandue, et implémentée dans les imageurs cliniques est le retard-et-somme (DAS). Cet algorithme, simple au premier abord, peut être implémenté analogiquement ou numériquement. Il a été décrit dans (Montaldo et al., 2009).

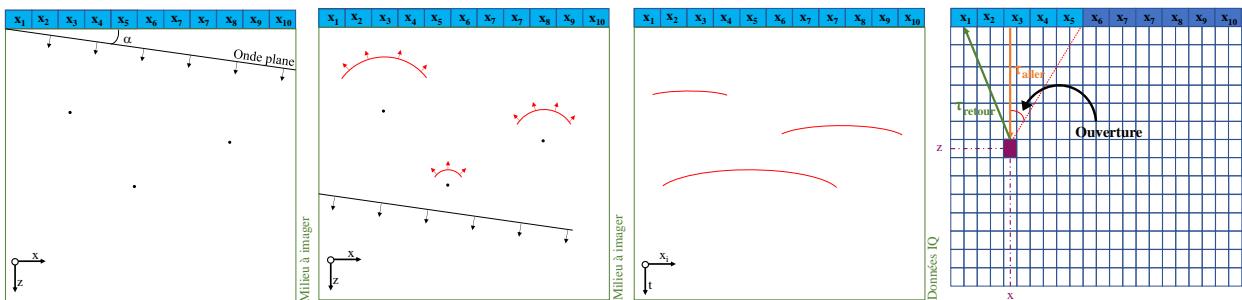


Figure 2.9 - Schéma de l'algorithme DAS

Dans la Figure 2.9, on émet une onde plane avec un angle  $\alpha$  sur un milieu contenant 3 réflecteurs. Au passage de l'onde, ces trois points se comportent comme des sources ponctuelles, réfléchissant une onde dont le front est circulaire. Ces signaux vont se retrouver dans les données IQ sous forme d'hyperboles. Pour reconstruire l'image on discrétise la région d'intérêt en pixel, isotrope ou non,

ayant des dimensions allant de  $\lambda/2$  à  $\lambda/8$ ,  $\lambda$  étant la longueur d'onde utilisée. Pour retrouver l'intensité  $s(x, z)$ , où  $x$  et  $z$  sont les coordonnées du pixel considéré, on va calculer le temps mis par l'onde pour arriver à ce pixel ( $\tau_{aller}$ ), et revenir à chaque élément de la sonde  $x_i$  ( $\tau_{retour}$ ).

$$\tau_{aller}(\alpha, x, z) = \left( \frac{z * \cos \alpha + x \sin \alpha}{c} \right) \quad (2.13)$$

Avec  $c$  la célérité moyenne du son dans le milieu.

$$\tau_{retour}(x, z, x_i) = \frac{\sqrt{z^2 + (x - x_i)^2}}{c} \quad (2.14)$$

On pose

$$\tau(\alpha, x, z, x_i) = \tau_{aller} + \tau_{retour} \quad (2.15)$$

On va alors fixer un paramètre, l'ouverture, qui permet de garder une PSF similaire pour toutes les profondeurs de reconstruction. Ce paramètre peut s'exprimer sous plusieurs formes, appelons-le  $a(z)$ .  $a(z)$  est une distance telle que nous considérons uniquement les éléments de la sonde dans l'intervalle  $[x-a, x+a]$ .

On a alors :

$$s(x, y) = \sum_{x_i \in [x-a, x+a]} IQ(x_i, \tau) \quad (2.16)$$

Cette approche à l'avantage d'être facilement implémentable, parallélisable et flexible. Cependant, elle suppose plusieurs hypothèses comme l'homogénéité de la célérité du son dans le milieu et la planéité du front d'onde. De plus, certains paramètres sont à régler assez empiriquement, comme l'ouverture.

### 2.3.1.2 Reconstruction matricielle

Une deuxième approche, plus récente, a été introduite par (Berthon et al., 2018), utilise des matrices.

Il est possible d'écrire que les mesures IQ  $\mathbf{y}$ , et le signal à mesurer  $\mathbf{x}$  sont reliés par un opérateur direct  $G$  tel que

$$\mathbf{y} = G(\mathbf{x}) \quad (2.17)$$

$\mathbf{x}$  et  $\mathbf{y}$  sont alors des vecteurs. En inversant le problème, on obtient une approximation de  $\mathbf{x}$ ,  $\hat{\mathbf{x}}$

$$\hat{\mathbf{x}} = \text{diag}(K^*K)^{-1}K^*\mathbf{y} \quad (2.18)$$

Tel que  $K$  est une matrice de PSF organisée comme dans la.  $K^*$ désigne la matrice adjointe de  $K$ .

Chaque colonne de la matrice  $K$  représente une acquisition, avec le signal reçu par chaque élément, et ce autant de fois qu'il y a de couple émissions/réception. La dimension dans cette direction est donc  $N_{\text{échantillon}}*N_{\text{élément}}*N_{\text{angle}}$ , avec  $N_{\text{échantillon}}$  le nombre d'échantillons (dépendant de la profondeur à imager),  $N_{\text{élément}}$  le nombre d'éléments de la sonde, et  $N_{\text{angle}}$  le nombre d'angles. Chaque colonne correspond à la PSF d'un point sur un pixel de l'espace de reconstruction. Il y a donc  $N_x*N_z$  colonnes, avec  $N_x$  le nombre de pixels dans la direction x et  $N_z$  le nombre de pixels dans la direction z.

Cette méthode présente de meilleurs résultats que le DAS, cependant il faut créer et stocker la matrice  $K$ . Le premier point nécessite de simuler  $N_x*N_z$  PSF en utilisant un simulateur comme Field II (Jensen, 1996). Cette opération peut prendre plusieurs heures, voire jours, et il faut la recommencer pour chaque modification d'un paramètre, ce qui rend cette approche peu flexible. Pour le second point, bien que la matrice contienne principalement des zéros, son stockage nécessite plusieurs gigaoctets (Go), qu'il faudra préférablement charger en mémoire vive pour l'utiliser.

### 2.3.2 Filtrage du signal tissulaire

Le signal des microbulles, bien que celles-ci soient fortement échogènes, est masqué par le signal tissulaire. Pour le faire ressortir, plusieurs méthodes existent. Elles reposent généralement sur un filtrage spatiotemporel, appliqué soit à chaque échantillon IQ, soit aux pixels de l'image reconstruite, en considérant les variations sur les acquisitions au sein d'un bloc de données. Le temps entre chaque acquisition (de l'ordre de la ms) est appelé temps long, en opposition au temps entre chaque échantillon RF appelé temps court (de l'ordre de la  $\mu$ s).

Il existe par exemple des filtres de rang (comme la médiane), des filtres de moyennage non local, ou des filtres basés sur la décomposition en valeurs singulières (SVD). Bien que chacun puisse être adapté à certaines circonstances (Piepenbrock et al., 2018), c'est le filtrage par SVD, montré particulièrement efficace (Demené et al., 2015), qui a permis l'essor de l'ULM. Il consiste à décomposer les acquisitions en vecteurs propres et à en supprimer les premiers. En effet, les premiers vecteurs représentent le signal le plus cohérent, correspondant au tissu. Le seuil de

coupure peut être avoisiné en observant la décroissance des valeurs propres, mais est généralement établi de manière empirique.

### 2.3.3 Corrélation avec la PSF et ajustement gaussien

Une fois les microbulles isolées, il faut les détecter et les localiser. La corrélation par une PSF obtenue par simulation est une méthode pour détecter les microbulles. Celle-ci n'a pas été clairement établie dans la littérature. Elle permet de passer d'une carte d'intensité, à une carte normalisée entre 0 et 1. Les maximums de corrélation sont alors repérés, et un ajustement (ou fitting gaussien) est effectué sur les pixels voisins à l'aide d'une gaussienne dans les directions d'intérêt (x et z en 2D, x, y et z en 3D). Cette étape permet de trouver le centre des PSF, et par conséquent de localiser les microbulles avec une précision sous-pixellique, et nettement inférieure à la longueur d'onde utilisée. L'avantage de cette méthode est d'être facilement implémentable (Guo, 2011).

### 2.3.4 Angiogrammes

Les angiogrammes sont les cartes représentant les vaisseaux sanguins. Ils peuvent être obtenus de plusieurs façons à partir des positions des microbulles (voir Figure 1.1). La première façon est de faire une carte binaire des pixels où au moins une microbulle a été localisée. Cette méthode ne donne pas d'information sur le nombre de microbulles ayant été localisées dans ce pixel, et est très sensible au bruit. Les cartes de densités, utilisées dans ce mémoire, sont créées en accumulant les positions des microbulles, sur une grille, possédant avec un maillage plus fin que la grille de reconstruction. Elle est présentée avec un affichage logarithmique, pour mieux rendre compte des différentes tailles de vaisseaux, l'écart entre le nombre de microbulles dans les petits vaisseaux pouvant être important (facteur 100 (Hingot et al., 2019)). À partir des positions, il est également possible de faire le suivi des microbulles, et représenter les pistes des microbulles. Enfin, on peut extraire des pistes précédentes les vitesses des microbulles, et représenter celles-ci, soit en vectoriel, soit en moyennant la vitesse des microbulles à l'intérieur des pixels.

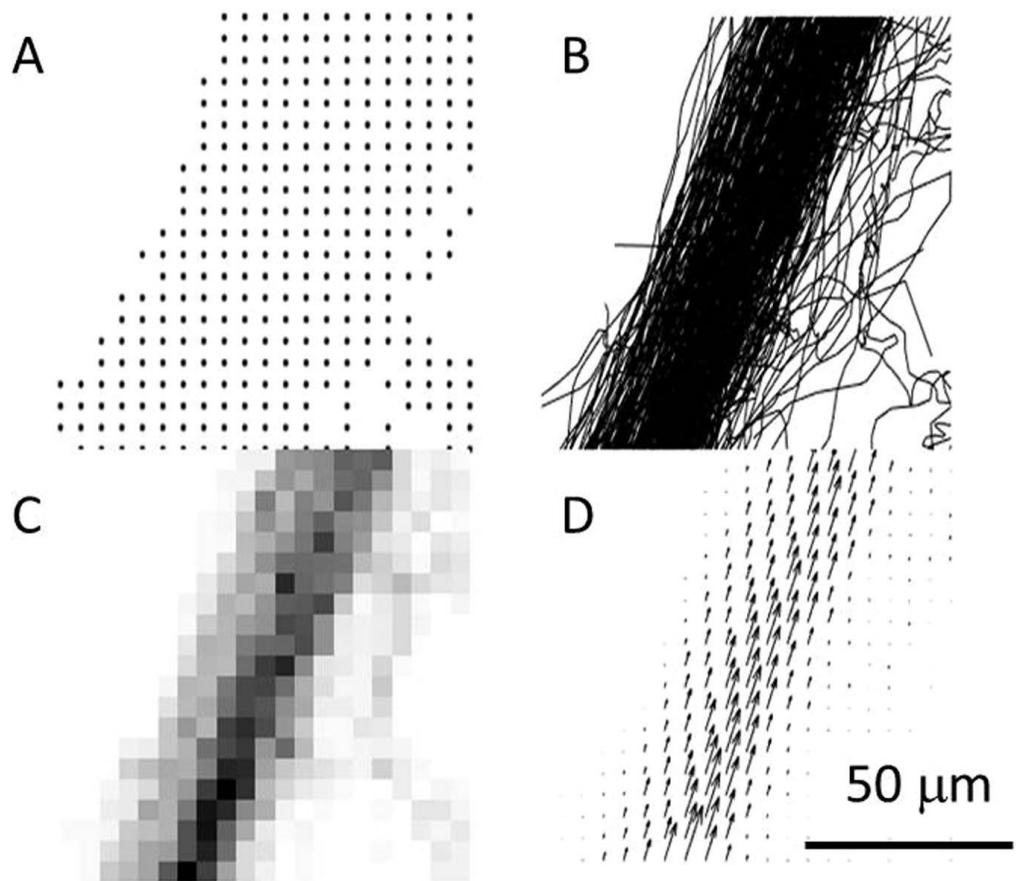


Figure 2.10 – Différentes modalités de l'ULM. A) Positions des microbulles détectées, B) Pistes des microbulles correspondantes, C) Carte de densité des microbulles, D) Champ de vitesses moyennes. Extrait de (Hingot et al., 2019).

## 2.4 Imagerie ultrasonore compressée

### 2.4.1 Ouverture synthétique parcimonieuse

L'ouverture synthétique est un terme assez générique, qui ici désigne un mode d'acquisition dans lequel les éléments d'une sonde vont tour à tour émettre un pulse, puis le signal rétrodiffusé sera enregistré par tous les éléments. Outre la quantité de données créer, cette méthode est coûteuse en temps. Pour réduire la durée d'acquisition, on utilise le principe d'ouverture effective (Chiao & Thomas, 1996). En imagerie ultrasonore, l'ouverture effective est définie comme le produit de convolution entre l'ouverture en émission et l'ouverture en réception, et la réponse impulsionale du système d'imagerie est liée à la transformée de Fourier de celle-ci. (Lockwood et al., 1998) à montrer un moyen simple de conserver cette ouverture effective en diminuant le nombre d'émissions nécessaires grâce à des apodisations en réception. Cette méthode a été utilisée par (Korukonda & Doyley, 2011a, 2011b) en élastographie. Une représentation graphique du calcul des apodisations, ainsi que des résultats extraits de (Korukonda & Doyley, 2011a) et (Korukonda & Doyley, 2011b).

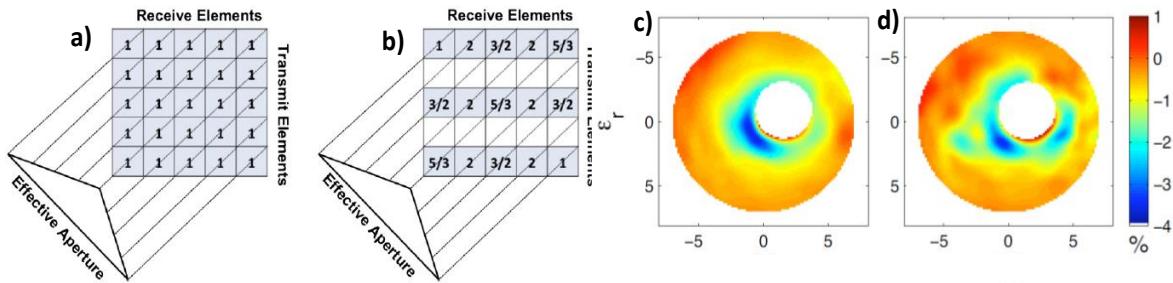


Figure 2.11 - a) et b) schémas d'acquisition pour l'ouverture synthétique complète et parcimonieuse respectivement. Extrait de (Korukonda & Doyley, 2011a). c) et d) déformation mesurée dans un fantôme de vaisseau avec la méthode parcimonieuse (c) et avec des ondes planes (d). Extrait de (Korukonda & Doyley, 2011b). © 2011 IEEE

### 2.4.2 Optimisation de la position des éléments des sondes ultrasonores

Afin de réduire le nombre de canaux d'une sonde tout en conservant la qualité d'image, il est possible de concevoir les sondes pour optimiser certains paramètres, par exemple maximiser l'énergie au centre du volume imagé, en rejetant les lobes latéraux à l'extérieur du champ de vue. C'est ce qu'ont fait plusieurs groupes de recherche sur des sondes matricielles, en essayant des

motifs géométriques (Austeng & Holm, 2002; Yen et al., 2000), ou aléatoires (Yen et al., 2000). Il est aussi possible de résoudre cela comme un problème d'optimisation en garder une taille d'élément fixe (Davidsen et al., 1994; Roux et al., 2018; Sciallero & Trucco, 2015) ou en la faisant varier (Diarra, Robini, Liebgott, et al., 2013; Diarra, Robini, Tortoli, et al., 2013). La Figure 2.12 donne la configuration présentée comme optimale par (Roux et al., 2018) pour la sonde matricielle de la Figure 2.12 échantillonnée à 256 canaux pour l'utilisation en ondes focalisées et divergentes. Une approche un peu différente pour les sondes linéaires utilise la photo-acoustique pour étudier le parallèle entre une apodisation des éléments en réception et une densité d'éléments qui varie sur la sonde (Alles & Desjardins, 2020). Ils démontrent ainsi l'intérêt d'un pitch (taille de l'élément et espacement entre eux) non uniforme.

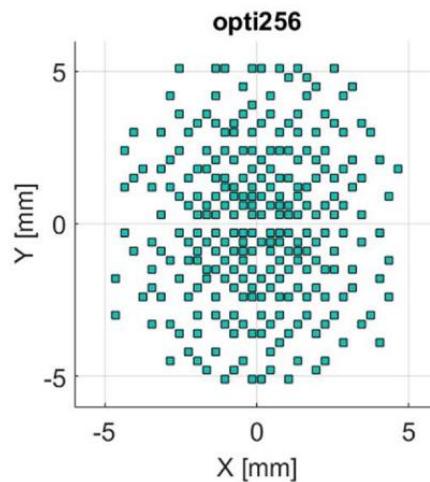


Figure 2.12 - Configuration optimale pour une sonde 2D avec 256 éléments parmi 1024. Extrait de (Roux et al., 2018).

De manière analogue, des méthodes utilisant des sondes parcimonieuses se déplaçant ont été développés pour des applications d'imagerie à courte portée (Gumbmann & Schmidt, 2011).

### 2.4.3 Acquisition comprimée

#### 2.4.3.1 Théorie

L'une des méthodes les plus étudiées en imagerie médicale est l'acquisition comprimée (CS). Cette théorie, établit par Donoho (Donoho, 2006) et Candès, Tao et Romberg (E. J. Candès et al., 2006) en 2006 a déjà montré son efficacité pour l'IRM (Lustig et al., 2007), la tomographie par rayons X (G.-H. Chen et al., 2008) et la tomographie photo-acoustique (Provost & Lesage, 2009), en

recouvrant des signaux dits parcimonieux (sparse en anglais). Un signal est considéré comme parcimonieux s'il existe une base (Fourrier, ondelette, curvelette) où le signal peut être représenté par peu de coefficients. Dans ce cas, cette théorie nous dit que :

1. le signal peut être retrouvé avec un nombre d'échantillons inférieur à celui fixé par le critère de Nyquist
2. les échantillons doivent être prélevés dans une base la plus incohérente possible avec la base de parcimonie, condition généralement respectée en réalisant un échantillonnage aléatoire
3. parmi tous les signaux pouvant être expliqués par ces échantillons, le signal ayant le moins de coefficients non nuls dans la base de parcimonie sera le signal original (E. Candès & Romberg, 2007)

Mathématiquement, soit  $x \in \mathbb{R}^N$  un signal parcimonieux dans la base  $\psi \in \mathbb{R}^{N \times N}$  tel que  $s = \psi x$  possède  $S$  coefficients non nuls,  $S < N$ . Soit  $y \in \mathbb{R}^K$  une mesure de  $x$  dans une base  $A \in \mathbb{R}^{K \times N}$  incohérente avec la base  $\psi$  tel que  $y = Ax$  et  $S < K < N$ . L'image originale peut être reconstruite en résolvant le problème d'optimisation constraint suivant :

$$\min |\psi x|_1 \text{ subject to } y = Ax \quad (4.1)$$

Où  $|\cdot|_1$  désigne la norme  $L_1$ . (démonstration inspirée de (Quinsac et al., 2010))

La norme  $L_1$  est un point primordial puisque c'est la seule qui permet de retrouver un signal  $K$ -parcimonieux : ce ne sera pratiquement jamais le cas avec une norme  $L_2$ , tandis que la norme  $L_0$  donne un problème qui n'est pas toujours calculable numériquement.

#### 2.4.3.2 Application en imagerie ultrasonore

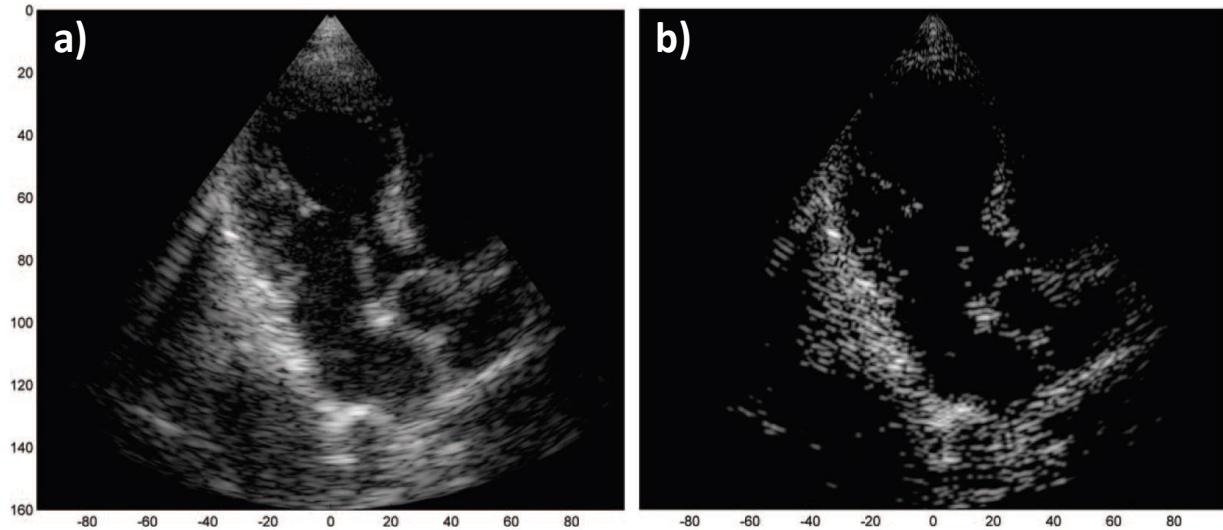


Figure 2.13 - Image cardiaque. a) Image en imagerie conventionnelle, b) image avec la méthode Xampling. Extrait de (Wagner et al., 2012). © 2012 IEEE

L'imagerie ultrasonore comprimée a été beaucoup déclinée. Certaines études considèrent que la distribution des réflecteurs dans le milieu à imager est parcimonieuse (David et al., 2015; M. F. Schiffner et al., 2012; Martin F. Schiffner & Schmitz, 2011; Wagner et al., 2011, 2012; Q. Zhang et al., 2013). Cette hypothèse assez forte permet de reconstruire des images, mais la granularité des images ultrasonore, le speckle, qui résulte d'un grand nombre de diffuseurs s'en voit altérer (voir Figure 2.13).

Une autre approche est de reconstruire un signal RF sous échantillonné (Friboulet et al., 2010; Liebgott et al., 2013; Liu et al., 2017; Lorintiu et al., 2015; Ramkumar & Thittai, 2020) en considérant le signal parcimonieux dans le domaine de Fourier (Liebgott et al., 2013), dans une base d'ondelettes (Friboulet et al., 2010; Liebgott et al., 2013; Liu et al., 2017), dans la base 'waves atoms' (Friboulet et al., 2010; Liebgott et al., 2013; Ramkumar & Thittai, 2020), ou encore dans un dictionnaire conçu avec des données d'entraînement (Lorintiu et al., 2015). Cette dernière méthode se montre d'ailleurs particulièrement efficace (voir Figure 2.14)

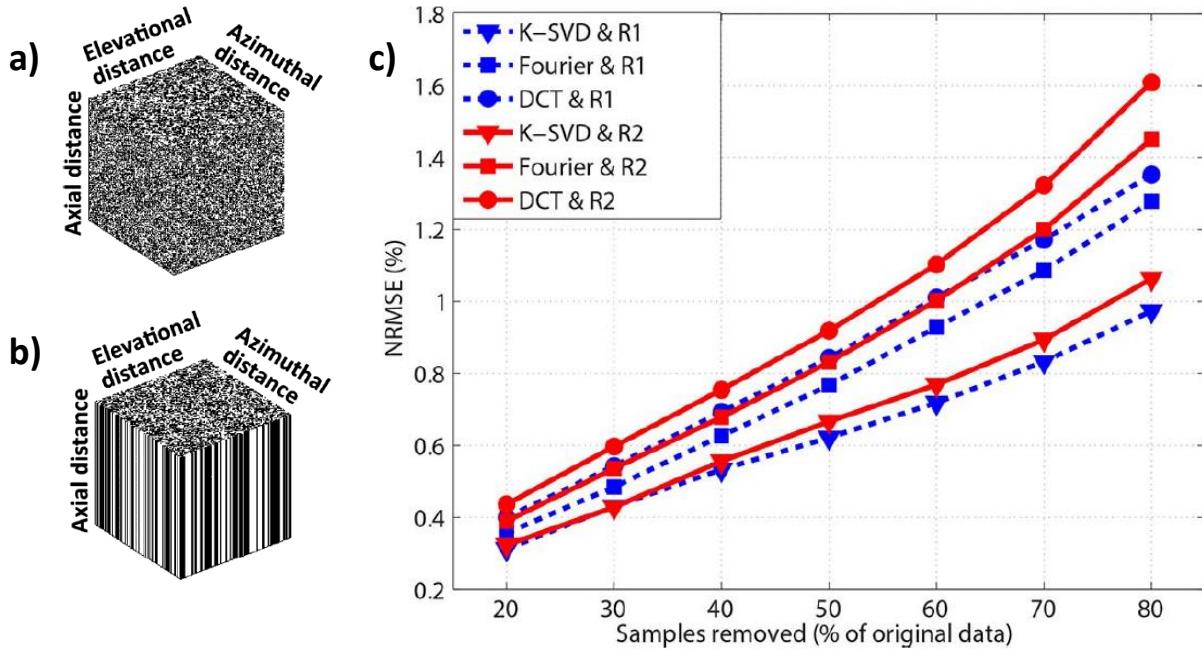


Figure 2.14 - NRMSE (racine de l’erreur quadratique moyenne) pour différentes stratégies de sous-échantillonnage et différente base de parcimonie pour l’imagerie 3D. a) échantillonnage aléatoire (R1) b) échantillonnage aléatoire conservé selon la direction axiale (mêmes canaux en réception) (R2). c) erreur selon le nombre d’échantillons retirés pour la stratégie R1 en bleu et R2 en rouge. DCT correspond à la base de cosinus discret et K-SVD à l’algorithme d’optimisation utilisé pour trouver le dictionnaire. La stratégie d’échantillonnage R1 est légèrement meilleure que R2, car plus incohérente avec les bases utilisées, mais difficilement utilisable en pratique. Extrait de (Lorintiu et al., 2015). © 2015 IEEE

En contrôle non destructif, on cherche principalement à détecter et localiser des défauts dans un matériau uniforme, ou avec peu d’interfaces. Bien qu’ils soient peu nombreux, si deux défauts sont trop près au regard de la longueur d’onde utilisée, leur identification et localisation précise peuvent être ardu. De plus les échos peuvent être partiellement ou complètement caché par le bruit avec l’atténuation du signal au cours de sa propagation. Une méthode simple pour localiser les défauts est le filtre adapté (ou matched filter) qui correspond au maximum d’intercorrélation entre le signal mesuré et l’onde incidente. Cependant cette technique est rapidement limitée lorsque les signaux de plusieurs défauts se chevauchent. Il est alors possible de tirer parti de la parcimonie des défaut et d’utiliser des techniques d’acquisitions comprimées pour déconvoluer l’image et régularisant la norme  $L_1$  ou  $L_0$  (Jin et al., 2016; Soussen et al., 2012). Il existe pour cela l’algorithme très populaire

de matching pursuit et que certaines de ces variantes (G.-M. Zhang et al., 2012), ainsi que le méthode Prony (Boßmann et al., 2012). Des approches similaires sont également utilisées en géophysique (G.-X. Chen et al., 2013; Trad et al., 2003).

## CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE

Afin de mener à bien ce projet, les tâches à accomplir ont été subdivisées en trois groupes :

1. Mettre en place la chaîne de traitement pour l'ULM et trouver une stratégie de diminution du nombre de canaux
2. Effectuer des simulations réalistes pour pouvoir étudier l'impact des différents paramètres en connaissant la vérité terrain
3. Obtenir des données *in vivo* pour valider la méthode

### 3.1 Mise en place de la chaîne de traitement

#### 3.1.1 Implémentation des algorithmes

La majeure partie des algorithmes (simulateur, reconstruction, corrélation, ajustement gaussien, création des cartes de densité) ont été développées par Jonathan Porée sur MATLAB (Matworks, EUA) ou via des kernels CUDA afin d'avoir des codes rapides, utilisant la grande parallélisation offerte par les processeurs graphiques. J'ai cependant contribué à la transition des codes d'acquisition des données de la 2D vers la 3D, ainsi que participé à l'optimisation des codes. J'ai également implémenté l'algorithme matricielle présenté à la section 2.3.1.2 en 2D et en 3D.

#### 3.1.2 Amélioration de la chaîne de traitement

Après avoir établi la méthode générale, qui consiste à changer aléatoirement l'échantillonnage de la sonde à chaque bloc de données (voir section 4.3.2), ces étapes ont été décomposées pour essayer d'améliorer la qualité des angiogrammes. Deux études ont été particulièrement poussées : le test d'une corrélation glissante, avec une PSF pixel-spécifique et celui de différents opérateurs pour la composition des angles (compounding). Le premier ajoutait un temps de simulation non négligeable et les résultats n'étaient pas convaincants, notamment à cause d'artéfacts créés à la profondeur de focalisation en élévation. Le remplacement de la moyenne lors de la composition notamment par la médiane, le minimum et le maximum des angles, n'a pas non plus donné d'amélioration convaincante.

### 3.1.3 Paramètres non traités

Afin de développer la méthode décrite à la section 4.3.2, plusieurs paramètres ont été considérés puis écartés. C'est le cas de l'échantillonnage angulaire. Les résultats du Chapitre 4 établissent l'importance du nombre d'angles. Néanmoins, des simulations réalisées avec un pas angulaires variable ont montré que ce paramètre n'avait qu'un faible impact. Un échantillonnage aléatoire des angles aurait pu être étudié, mais l'impact aurait probablement été faible également. Un sous échantillonnage des échantillons aurait pu être considéré, néanmoins, bien que réduisant la quantité de données à transférer et stocker, ce n'est pas un paramètre qui joue sur la complexité du matériel d'acquisition. Ce point a donc également été mis de côté.

## 3.2 Crédit du fantôme physio-réaliste

Pour la création du fantôme, Hatim m'a fourni les positions de microbulles à 20.000 instants circulant à l'intérieur de 6 reconstructions de systèmes vasculaires de souris. Le développement du fantôme et les métriques extraites sont décrits à la section 4.3.3. Outre l'étude du nombre d'angles et de canaux, ce fantôme m'a permis de mieux étudier la corrélation, et notamment le choix du seuil à adopter. Ce paramètre est important en simulation car il influe grandement sur les métriques, et un seuil mal choisi pourrait avantager certaines valeurs des paramètres (angles et canaux) et biaiser le résultat. Pour cela j'ai observé les histogrammes des corrélations des microbulles, en faisant varier le nombre d'angles et le nombre de canaux (Figure 3.1).

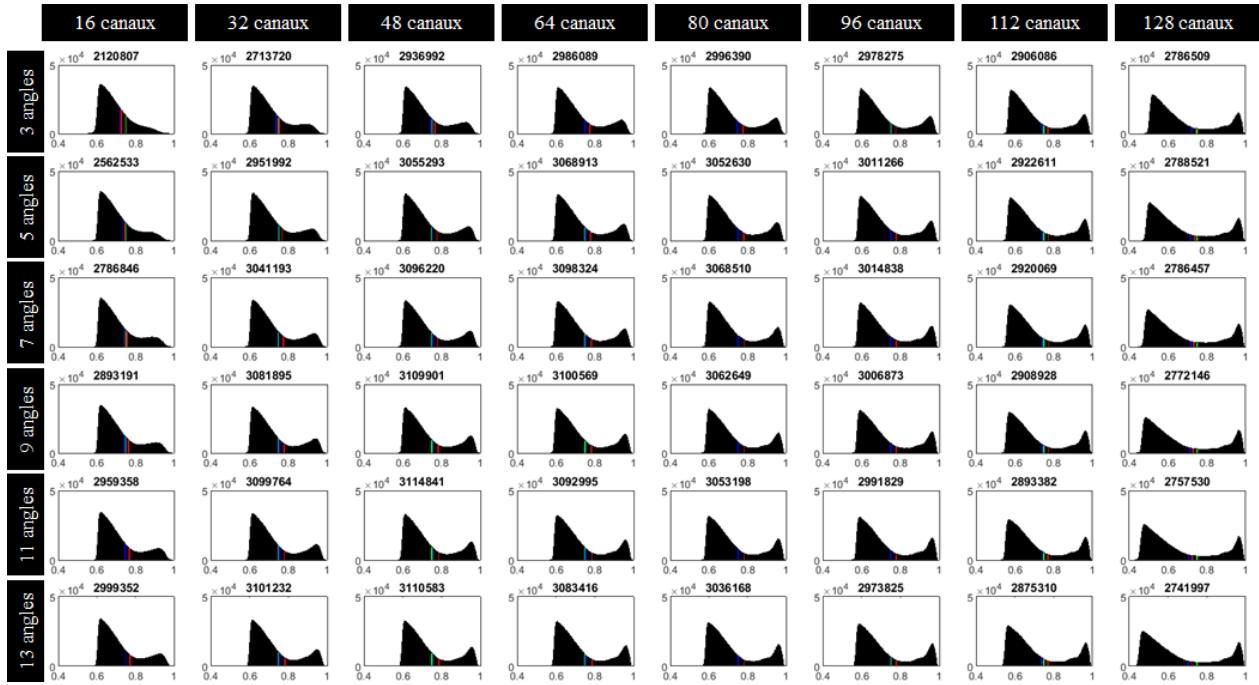


Figure 3.1 - Histogrammes de corrélation des microbulles pour différents nombres de canaux et d'angles. La barre verte représente un seuil fixe à 0,75, la barre rouge le seuil obtenu par la méthode d'Otsu et la barre verte un nombre de microbulles conservées constant, ici 30%. Le nombre au-dessus de l'histogramme correspond au nombre de microbulles conservées pour le seuil à 0,75.

À partir de ces histogrammes, on voit deux blocs se distinguent, et que la séparation est plus nette avec l'augmentation du nombre d'angles et de canaux. La méthode d'Otsu, qui est une méthode basée sur l'histogramme semblait donc particulièrement indiquée. Pour le vérifier, les courbes ROC ont été tracées en utilisant le taux de faux positifs et de faux négatifs (Figure 3.2).

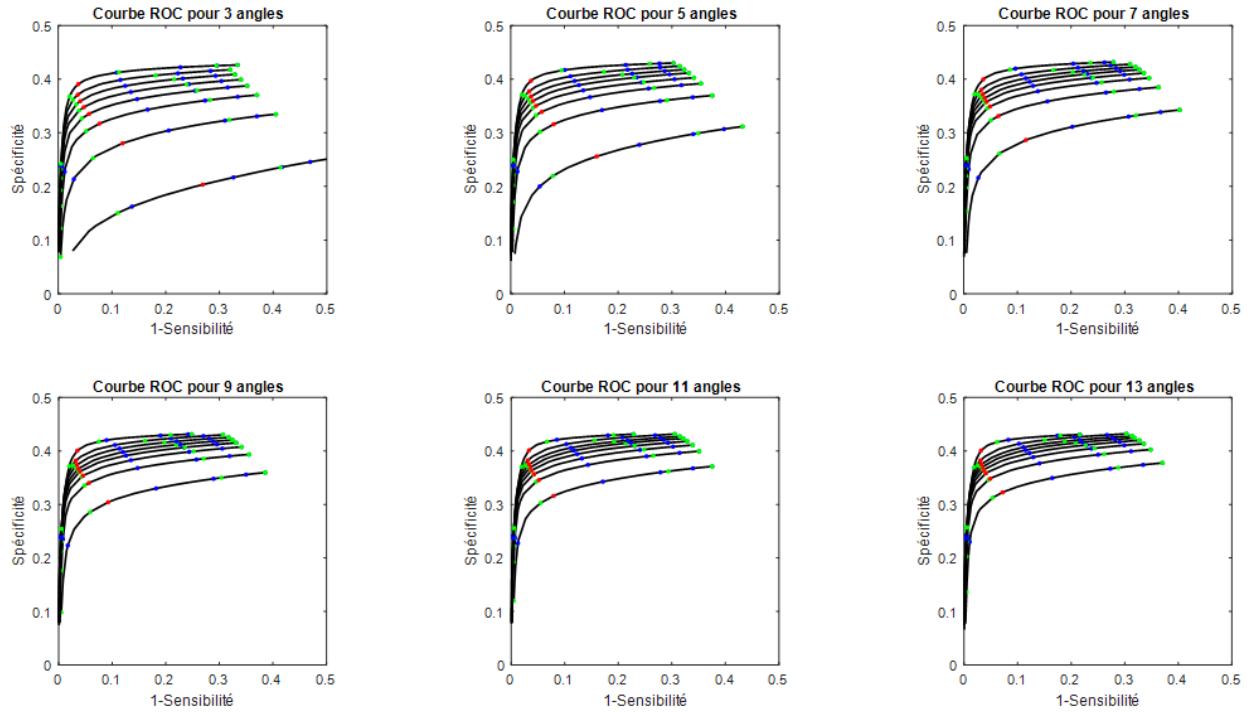


Figure 3.2 - Courbes ROC sur le seuil de corrélation pour différents nombres d'angles et de canaux. Plus le nombre de canaux est élevé, plus la courbe se décale vers le coin supérieur gauche. Les carrés verts représentent des seuils fixes, les carrés bleus un nombre de microbulles fixes, et le carré rouge représente le seuil obtenu avec la méthode d'Otsu.

La méthode d'Otsu, sans atteindre le maximum, s'en rapproche avec une sensibilité et une spécificité élevée. Cette option a donc été retenue pour les courbes de la section 4.4.1.

### 3.3 Validations in-vivo

Le montage expérimental est décrit à la section 4.3.4. Les données ont été acquises sur un cerveau de rat avec craniotomie, à l'institut de cardiologie de Montréal. La craniotomie a été réalisée par Marc-Antoine Gillis. L'échographe est un système Vantage (Verasonics, Wa, EUA) à 256 canaux. Les échographes de Verasonics sont des échographes de recherche, programmable, et dont on peut extraire les données brutes, contrairement à la majeure partie des échographes cliniques. Les codes d'acquisition 2D ont été principalement écrits par Chloé.

Le chapitre suivant reprend la méthodologie, et les résultats principaux de ce projet.

## CHAPITRE 4    ARTICLE 1 : Sparse Channel Sampling for Ultrasound Localization Microscopy (Sparse-ULM)

Erwan Hardy<sup>1</sup>, Jonathan Porée<sup>1</sup>, Hatim Belgharbi<sup>1</sup>, Chloé Bourquin<sup>1</sup>, Frédéric Lesage<sup>2,3</sup>, Jean Provost<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Engineering Physics Department, Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

<sup>2</sup> Electrical Engineering Department, Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

<sup>3</sup> Montréal Heart Institute, Montréal, Canada

Submitted to "Physics In Medicine and Biology" November 23, 2020

### 4.1 Abstract

Ultrasound Localization Microscopy (ULM) has recently enabled the mapping of the cerebral vasculature *in vivo* with a resolution ten times smaller than the wavelength used, down to ten microns. However, with frame rates up to 20.000 frames per second, this method requires large amount of data to be acquired, transmitted, stored, and processed. The transfer rate is, as of today, one of the main limiting factors of this technology. Herein, we introduce a novel reconstruction framework to decrease this quantity of data to be acquired and the complexity of the required hardware by randomly subsampling the channels of a linear probe. Method performance evaluation as well as parameters optimization were conducted *in silico* using the SIMUS simulation software in an anatomically realistic phantom and then compared to *in vivo* acquisitions in a rat brain after craniotomy. Results show that reducing the number of active elements deteriorates the signal-to-noise ratio and could lead to false microbubbles detections but has limited effect on localization accuracy. These results suggest that a compromise can be found between the number of channels and the quality of the reconstructed vascular network, and demonstrate feasibility of performing ULM with a reduced number of channels in receive, paving the way for low-cost devices enabling high-resolution vascular mapping.

Keywords: Ultrasound Localization Microscopy, Sparse array

### 4.2 Introduction

By locating the centroids of sparse microbubbles (MB) circulating in the vascular network, Ultrasound Localization Microscopy (ULM) allows to go beyond the limits of conventional ultrasound imaging fixed by diffraction, and to go down to a resolution of only a few microns (Errico *et al* 2015, Couture *et al* 2011, Christensen-Jeffries *et al* 2015, Desailly *et al* 2013, O'Reilly and Hynynen 2013, Couture *et al* 2018). In addition to its high imaging rate, low cost, non-invasiveness and non-ionization, this modality is, as of today, the only one capable of imaging the entire vasculature of an organ within a wide field of view and in depth. Recent applications of ULM include the mapping of tumour vasculature, for early stage detection (Lin *et al* 2017), characterization (Opacic *et al* 2018), or treatment monitoring (Ghosh *et al* 2017). Other fields of interest include the detection and monitoring of treatment for cardiovascular or neurodegenerative diseases. For instance, Hingot *et al.* have imaged the cerebral perfusion of mice before, during and after ischemic strokes to evaluate the outcomes and the responses to treatment (Hingot *et al* 2020).

Numerous studies have already been carried out on sparse ultrasound imaging to reduce the acquisition time, the amount of data or the hardware complexity. Compressed sensing (Candès *et al* 2006, Candès and Romberg 2007, Donoho 2006) has shown its effectiveness in magnetic resonance imaging (Lustig *et al* 2007), photo-acoustic imaging (Provost and Lesage 2009), and X-ray tomography (Chen *et al* 2008). In ultrasound imaging, reconstructing sparse radiofrequency (RF) raw data in a wavelets base (Friboulet *et al* 2010, Liebgott *et al* 2013, Liu *et al* 2017), in the Fourier Domain (Liebgott *et al* 2013), wave atom base (Friboulet *et al* 2010, Liebgott *et al* 2013, Ramkumar and Thittai 2020) or dictionary learning base (Lorintiu *et al* 2015) have been shown. Other studies considered the sparsity of post-beamformed RF images (Achim *et al* 2010, Basarab *et al* 2013, Chernyakova and Eldar 2014, Dobigeon *et al* 2012, Quinsac *et al* 2012), scatterers distribution (David *et al* 2015, Schiffner *et al* 2012, Wagner *et al* 2012, Wang *et al* 2014, Zhang *et al* 2013) or used the sparsity of the vascular structure (Bar-Zion *et al* 2018). In the context of ultrasound, the goal was to reduce either the number of pulses/echoes, especially for synthetic transmit aperture, the number of channels or the number of samples.

Other approaches based on sparse arrays have also been proposed. Korukonda *et al.* showed the feasibility of synthetic aperture elastography imaging with a sparse array (Korukonda and Doyley 2011), decreasing the number of transmits to maintain a high frame rate. Several groups have also worked on optimizing the location of matrix array elements on several criteria : contrast, resolution, location and amplitude of the side lobes (Austeng and Holm 2002, Davidsen *et al* 1994, Diarra *et*

*al* 2013, Roux *et al* 2018, Sciallero and Trucco 2015, Yen *et al* 2000). Relatedly, Alles *et al.* have compared different element density laws of a linear probe with their equivalent in apodization to demonstrate the interest of a non-uniform pitch (Alles and Desjardins 2020).

With regard to ULM, the feasibility of a sparse sampling of ultrasound probes has been shown in vitro in 2D with a model-based reconstruction method (Vilov *et al* 2020), and in 3D, keeping only half of a 1024-element matrix probe (Harput *et al* 2018). Moreover, as demonstrated by Desailly *et al.* in 2015, the standard deviation of the precision of localization of a unique scatterer is inversely proportional to the square root of the number of active receive channels at constant signal-to-noise ratio (SNR) (Desailly *et al* 2015). These elements seem to indicate the possibility to localize with subwavelength accuracy the microbubbles with few receive channels, and to transfer the complexity of the acquisition system to the software, reducing the costs of the ultrasound scanners, as well as the quantity of data to be collected, transferred, stored and processed.

Herein, we propose a novel sparse reconstruction framework to reduce the number of acquisition channels by randomly subsampling the receive channels, from 128 down to 16. The effects of the subsampling as well as the position of the withdrawn channels and the number of steered angles were investigated in physio-realistic simulations and *in-vivo* data, acquired in a rat brain.

## 4.3 Methods

### 4.3.1 Localization Microscopy Pipeline

The pipeline we used is conventional and similar to other approaches described in the literature (Christensen-Jeffries *et al* 2020). The reconstruction of the data was achieved by a Delay and Sum algorithm (DAS) (Montaldo *et al* 2009) on an orthonormal grid with  $\lambda/4$  resolution (25.7  $\mu\text{m}$ ) with  $\lambda$  the wavelength (see Figure 4.1). To artificially decrease the microbubble concentration, and consequently increase the image quality, we separated the ascending and descending microbubbles in *in-vivo* data. To do so we applied a filter on the Fourier transform of a pixel signal (Osmanski *et al* 2012). This method was previously shown as effective by Huang *et al* (Huang *et al* 2020). For *in-vivo* data, a Singular Value Decomposition (SVD) (Demené *et al* 2015) was computed to reject the tissue signal by withdrawing the first 27 eigenvectors. Then, the point spread function (PSF) of a microbubble located in the center of the reconstructed region was simulated considering a fully populated array and correlated with the reconstructed images. A Gaussian fitting was then

performed on the correlation maps to localize microbubbles centers with a subwavelength precision. The microbubbles were tracked in time using a nearest-neighbour criterion to eliminate microbubbles that did not persist for more than two consecutive frames.

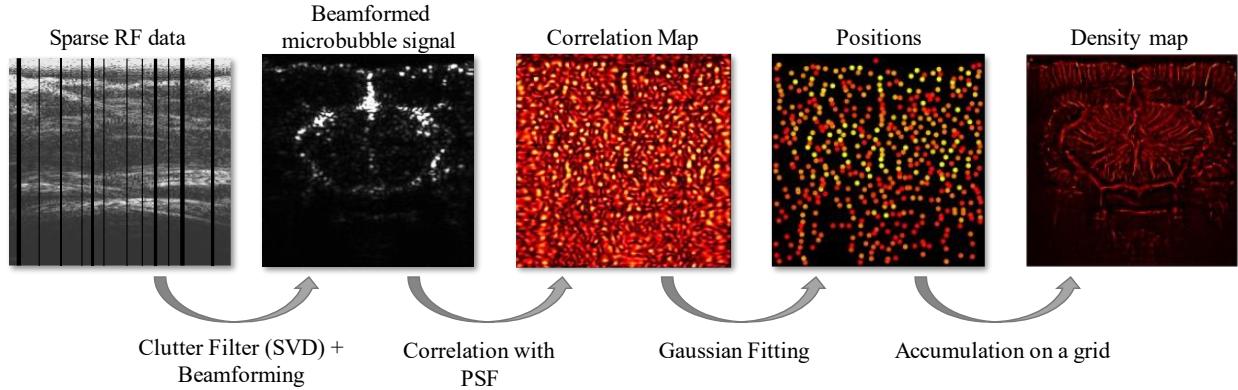


Figure 4.1 - Ultrasound localization microscopy pipeline. The RF data containing the microbubble and tissue signal was reconstructed from one spatial axis (x) and one temporal axis to two spatial axes (x,z). A SVD was performed on the raw or beamformed data to remove the tissue signal. A correlation was then performed, and a Gaussian fitting on the pixels with the highest correlations allowed us to obtain the position with sub-pixel precision. These positions were accumulated on a grid to form the angiogram.

### 4.3.2 Receive Channel Reduction Method

The approach proposed herein to decrease the number of acquisition channels consists in

- 1) randomly selecting groups of receive elements according to insonification-angle-specific probability laws, which
- 2) remain constant during an entire buffer. The latter aspect is central to the approach, as it enables the use of standard SVD filtering to isolate microbubbles (see Figure 4.2).

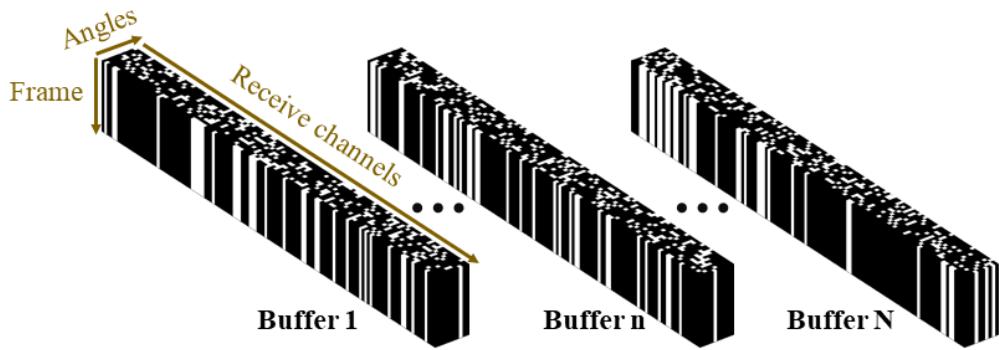


Figure 4.2 - Sub-sampling method. Diagram showing an example of the subsampling method used in the 3D space formed by the frame number (slow time), emitted angles, and receive channels. Active channels are represented in white. The selected active channels change from one angle to the other, but stay constant from one frame to the next.

To evaluate the influence of the elements position in the reconstructions, several probability laws were tested. The elements were then selected among the 128 of the probe used with a higher probability for the external elements (Ext1 and Ext2 laws), for the central elements (Cen1 and Cen2 laws) or in a uniform way (Uni law).

### 4.3.3 Creation of the In-Silico Phantom and Metrics Extracted

Six vascular networks from mouse brains were imaged using 2-photon imaging and reconstructed (Damseh et al 2019). The vasculature was then segmented to circulate microbubbles following a physio-realistic distribution. The microbubble positions thus obtained were dilated by a factor 5 to fill the field of view of the probe, and cut along one direction. The slices were translated and rotated to fill a field of view equivalent to that of a rat brain while avoiding redundancy. The positions of 13 microbubbles per slice in the resulting phantom were simulated to obtain ultrasound images with a frame rate of 1000 frames per second (fps), 13 angles (from  $-3^\circ$  to  $3^\circ$  in steps of  $0.5^\circ$ ) and a concentration of 3.84 microbubbles/mm<sup>3</sup> which was found to be an optimal concentration for our localization algorithms and ultrasound probe. To emulate the linear acoustic response of the microbubbles, we used an in-house GPU implementation of the frequency-based simulation software (Shahriari and Garcia 2018). It has been set up to emulate a L-22-14 probe (Vermon,

France) at 15 MHz. 50 buffers of 400 frames were obtained and stored as in-vivo data to be reconstructed (see Fig. 3).

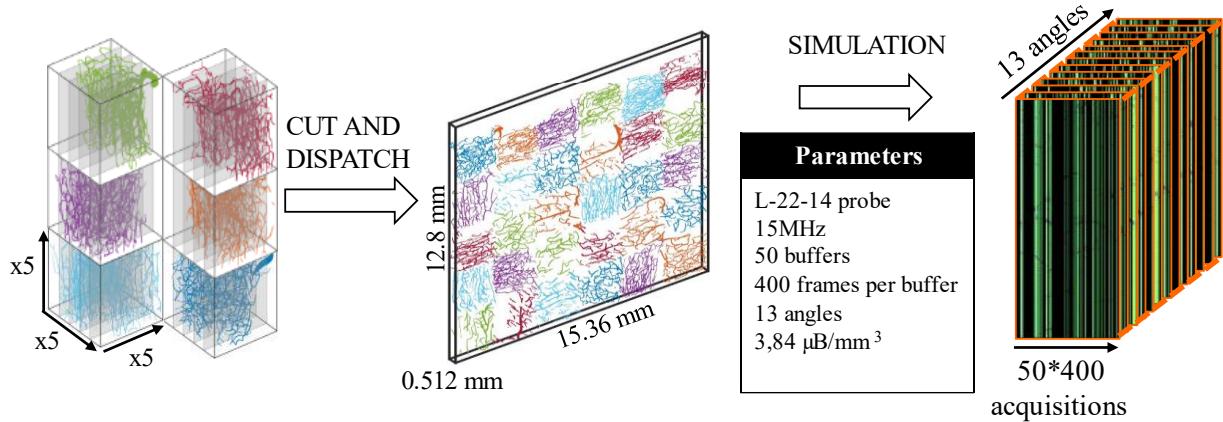


Figure 4.3 - Physio-realistic phantom pipeline. At the left, the six segmented angioarchitectures from 2-photon measurement that were used to generate microbubble physio-realistic position and speed. At the center, the obtained phantom. At the right, the simulated sparse RF data.

The microbubbles were then located and uniquely matched with the positions used for the simulation. Three metrics were measured:

the false positive rate (FPR) defined as

$$\frac{\text{number of unmatched localized microbubbles}}{\text{number of localized microbubbles}} \quad (4.1)$$

the false negative rate (FNR) defined as

$$\frac{\text{number of undetected simulated microbubbles}}{\text{number of simulated microbubbles}} \quad (4.2)$$

the mean distance between the simulated and localized microbubbles, which will be referred to as accuracy

The standard deviation of the distances between the simulated and localized microbubbles will be referred to as precision. All the metrics, including the STD, were calculated per frame.

This phantom has been designed to fill the entire probe's field of view with a homogeneous distribution of microbubbles in it, in order to avoid evaluation bias due to a higher number of active receive elements above denser microbubble zones.

#### 4.3.4 In-Vivo Acquisition Setup

The acquisition was performed on a female rat's brain after craniotomy sedated with Isofluorane (2 %) and placed on a monitoring platform (Labeo Technologies Inc., Montréal, Canada) to monitor its heart and respiratory rate. The platform was heated to maintain the body temperature at 35°C. Three steered plane (-1, 0 and 1°) were emitted with a fully populated array (L22-14, 18 MHz, Vermon, France) and backscattered signals were recorded with a Vantage 256 system (Verasonics, WA, USA) after a bolus injection in the tail vein of a 50- $\mu$ L MB solution ( $1.2 \times 10^{10}$  microbubbles per milliliter, Definity, Lantheus Medical Imaging, Billerica, MA, USA) diluted in 50  $\mu$ L of saline. Each acquisition consisted of blocks, that will be referred as buffers, of 400 RF data, acquired at an imaging cadence of 1000 frames per seconds.

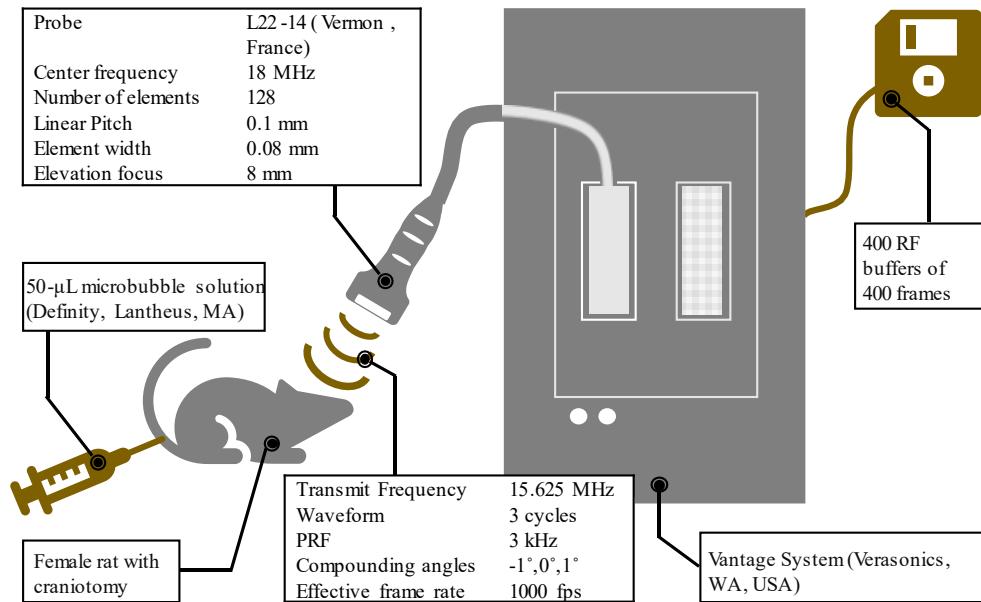


Figure 4.4 - In-vivo acquisition setup. Diagram presenting the parameters and equipment used, from acquisition to data recording. The frame containing the RF data for the 3 angles are arranged by buffers of 400. 400 buffers are acquired, at a rate of one every 2 seconds approximately.

### 4.3.5 Angiogram Display

To display the angiogram, the positions of microbubbles having a correlation above a threshold were accumulated on a grid of  $\lambda/12$  (8.6  $\mu\text{m}$ ). The threshold was set at 0.5 for *in-vivo* data and determined by the Otsu method for *in-silico* data. The Otsu method was chosen through the realization of ROC curves on *in-silico* metrics. A median filter with a 2 x 2 kernel (8.5  $\mu\text{m}$  x 8.5  $\mu\text{m}$ ) was performed. The microbubble density was displayed on a logarithmic scale along with a gamma correction of 2 to ease the visualization of small vessels in *in-vivo* density maps.

### 4.3.6 Parameters of interest

Three main parameters have been studied in this work: the number of channels in receive, the number of angles, and the position of the elements in receive. The first two have been studied together, while the last one has been studied for 32 receiving channels and 5 angles.

The impact of the amount of data was also observed. For this, the number of data buffers was proportionally adjusted downward to compensate for a higher number of channels: 400 for 16 elements, 200 for 32 elements down to 50 for 128 elements.

## 4.4 Results

### 4.4.1 In-Silico Results

#### 4.4.1.1 Microbubbles can be accurately localized using an under-sampled probe.

Several parameters influence the quantity of data and the required transfer rate: sampling frequency, acquisition depth, number of channels, number of pulse echoes. We have chosen to vary the number of angles emitted and the number of channels in order to find out if a compromise could be found between these parameters, on the one hand, and the image quality, on the other hand. The *in-silico* results of this study are presented in Figure 4.5. The FPR, linked to the contrast of the image, decreased with the increase in number of channels to converge towards 3.5 % for each number of angles. However, with 16 channels, the FPR exhibited important differences: 27 %, 11 % and 7.9 % of false positive microbubbles in average for 3, 7 and 11 angles, respectively. The FNR is also linked to the contrast, a low FNR meaning a high level of detection of the microbubbles. Simulations with only 3 angles stood out with a FNR of 80 % for 3 angles and 16

receive channels. Nevertheless, the accuracy of localization was similar for each number of angles and channel, with a variation smaller than 2  $\mu\text{m}$  when the precision (i.e. standard deviation or STD) varies between 9.7  $\mu\text{m}$  and 7.4  $\mu\text{m}$  for 16 channels/3 angles and 128 channels/13 angles respectively. The mean localization accuracy was approximately 10  $\mu\text{m}$  or  $\lambda/10$ .

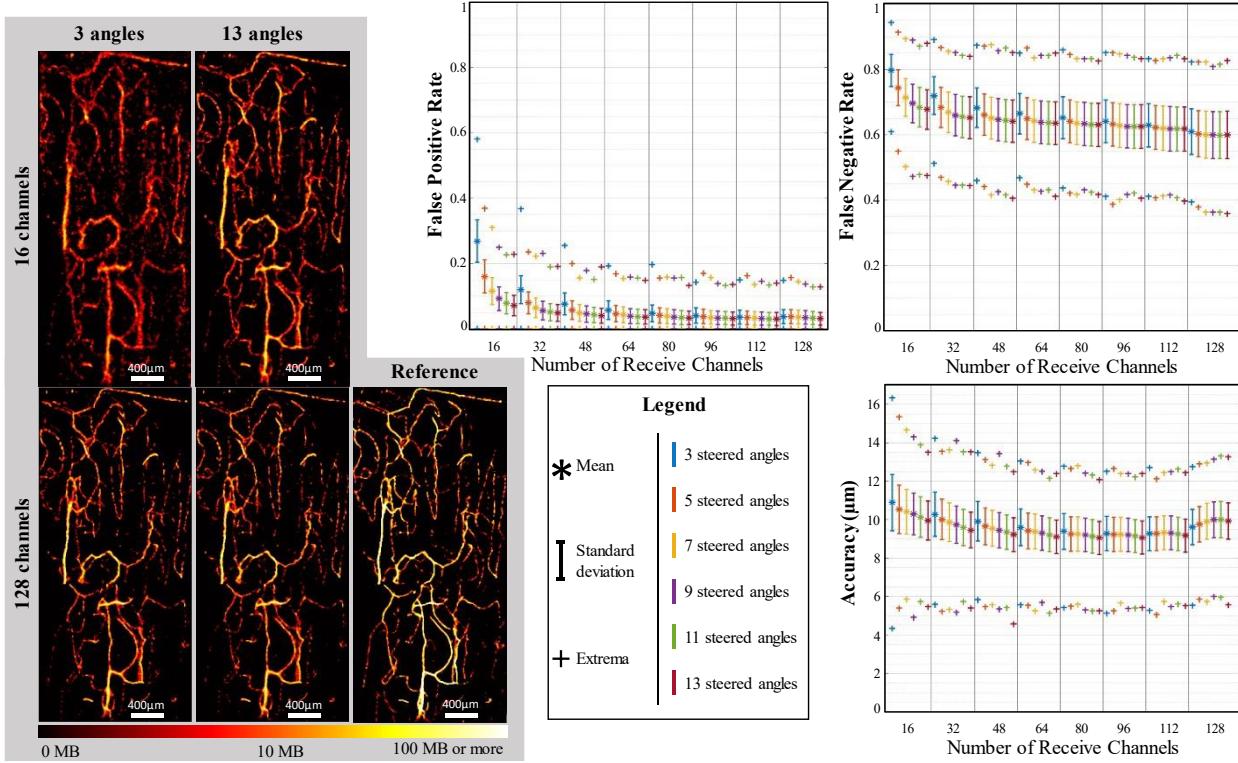


Figure 4.5 - In-silico results for different numbers of active receive channels and angles. FNR, FPR and accuracy for a number of active receive elements varying from 16 to 128 by steps of 16 and number compounding angles varying from 3 to 13 keeping an angular sampling of 0.5°. The curves are obtained by averaging extracted metrics on the 20000 reconstructed frames. Angiograms represent a region of interest extracted from the in-silico phantom. The reference was obtained by accumulating the positions of the microbubbles while considering their azimuthal position (y) null.

#### 4.4.1.2 The position of the active receive elements is of little importance in silico.

To avoid redundancy in the side lobes positions that create artifacts in the image, we have developed an approach where the active elements in receive are changed as often as possible. Hence, instead of optimizing a deterministic configuration of active elements, we select them using different probability distributions that, e.g., promote either the central elements or the side elements. The comparison was made with 32 channels in receive and 5 compounded angles (see

Figure 4.6). We can see that the central elements increase the accuracy (9.4  $\mu\text{m}$  in average for Cen2 and 10.3  $\mu\text{m}$  for Ext2) and the precision, while the side elements enhanced the detection of microbubbles with a low FNR (71,3 % of false negative microbubbles for Cen2 and 68,4 % for Ext1). The FPR is the lowest for a uniform selection of channels (7.9 % of false positive microbubbles). However, the variations of these metrics are small compared to the STD. The angiograms show minor qualitative differences except a slightly higher intensity of the central vessels for Cen1 law and a higher intensity of the lateral vessels for Ext 1 law, which is expected.

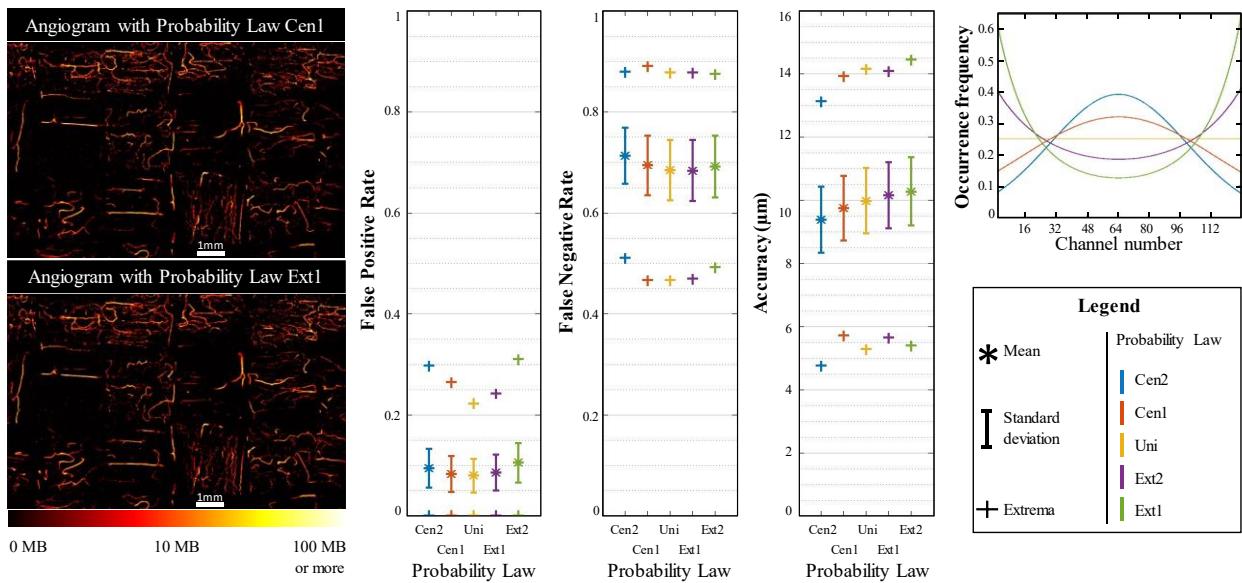


Figure 4.6 - In-silico comparison of different channel selection probability laws. Comparison of 5 probability laws for 32 receive channels and 5 angles (-1, -0.5, 0, 0.5, 1). The curves are obtained by averaging metrics on the 20000 reconstructed frames. The occurrence frequencies correspond to the theoretical ones.

#### 4.4.2 In-vivo results

##### 4.4.2.1 False microbubble detections decrease the contrast and smaller vessels disappear.

To evaluate the method in vivo, we worked on data from a rat acquisition with craniotomy. The signals of the 128 channels were recorded and subsampled during processing. In Figure 4.7, results show that the background noise increases, and the smaller vessels tend to disappear with the decrease in number of channels. For example, the two vessels indicated by a white arrow in the center of the green region of interest, were only visible in the angiograms reconstructed using 32

channels or more. However, their distinction and even more the measurement of their width remain difficult on profiles without the fully populated array. Similarly, for the magenta region of interest, only the two main vessels are visible with 16 channels. Other vessels and their ramifications appear progressively with the addition of channels.

Signal degradation due to the reduction in the number of channels is inevitable. However, with 16 channels we obtain vessels with both better resolution and contrast than with Contrast Enhanced Ultrafast Power Doppler. Indeed, although the presence of microbubbles increases contrast, diffraction, spreads the large vessels and degrades resolution. The Full Width at Half Maximum (FWHM) of the vessel on the left side of the profile thus increases from about  $150\text{ }\mu\text{m}$  to more than  $200\text{ }\mu\text{m}$ .

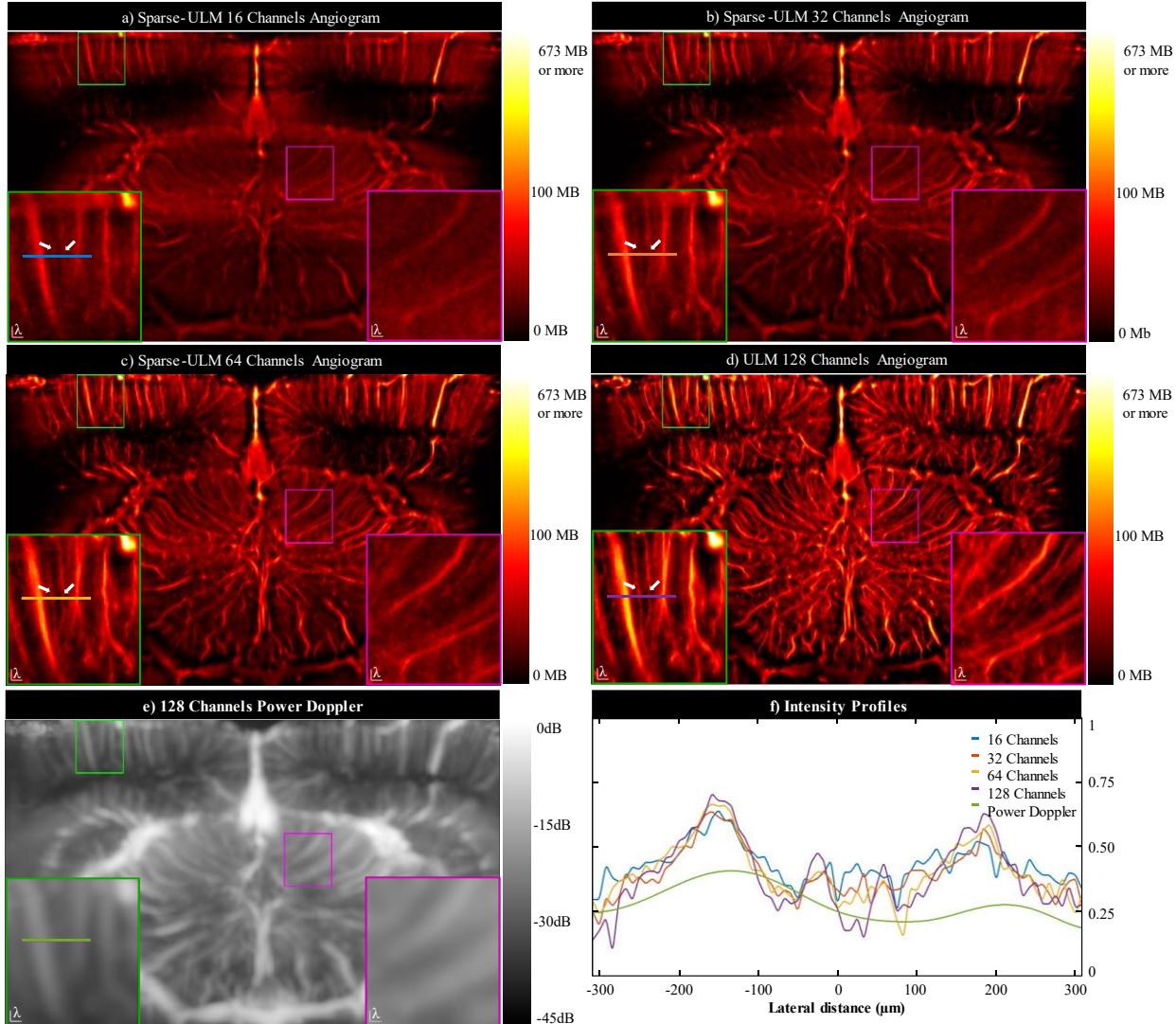


Figure 4.7 - In-vivo results for different numbers of active receive channels. a), b), c) and d) are respectively the angiograms obtained with 16, 32, 64 and 128 channels in receive. e) is the power Doppler obtained with the same data set, i.e. with microbubbles, displayed at -45dB. Power Doppler and angiograms are in logarithmic scale. 2 regions of interest and one profile are extracted. The profiles are normalized between 0 and 1 with respect to their original image.

We have also studied the effect of active receive element count for a fixed amount of data transfer by increasing the number of imaging frames when using fewer receive elements (Figure 4.8). Overall, the contrast increased with the number of active receive elements. However, the smaller vessels disappear, even with 128 channels. For instance, the small vessels indicated by white arrows in the green region of interest, are more easily discernible with 64 channels than with 128.

In addition, the network filing is impacted with 50 buffers, as shown by the discontinuity of these vessels. Contrast and resolution of angiograms remain higher than with Power Doppler.

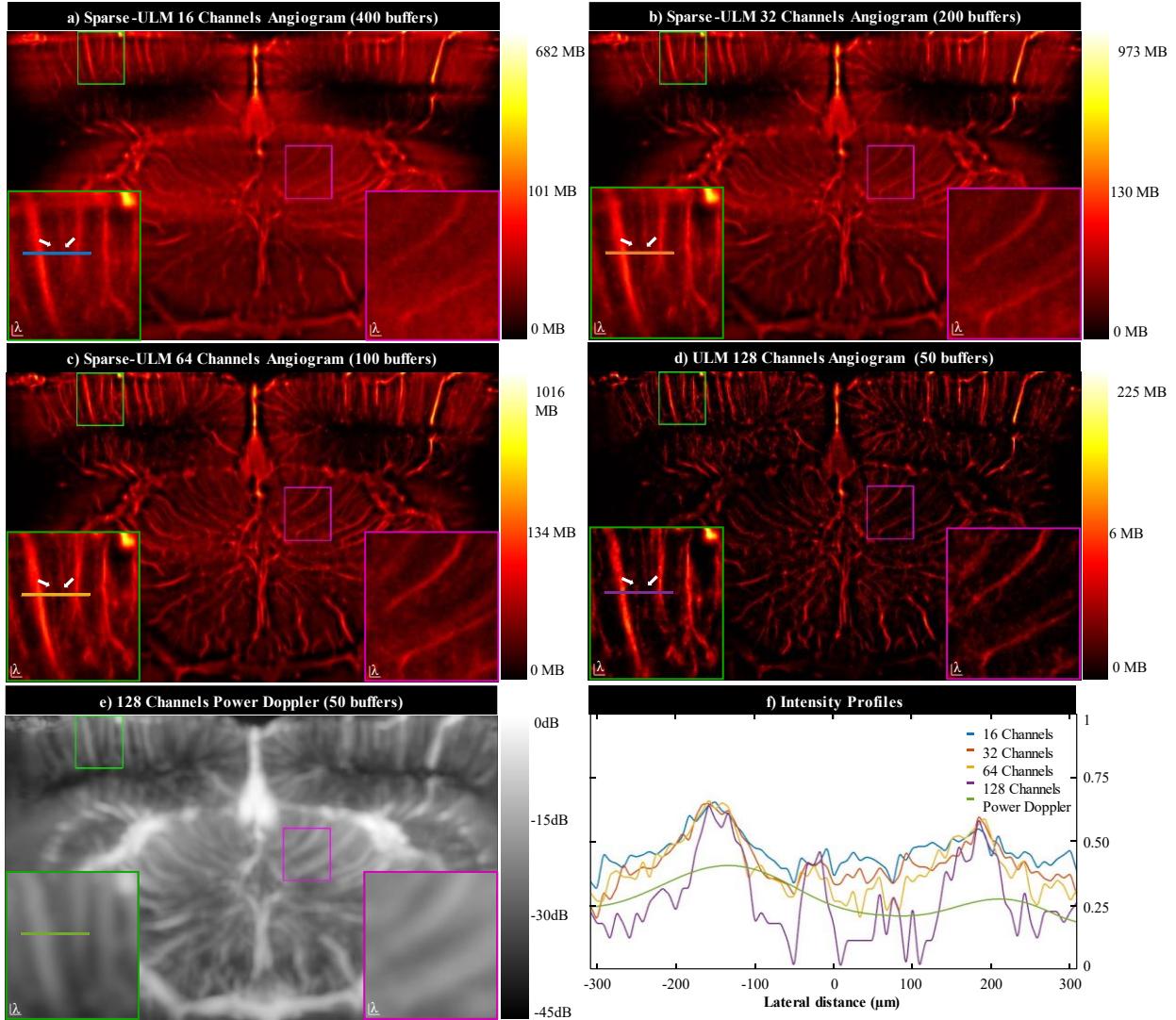


Figure 4.8 - In-vivo results for different numbers of active receive channels with the same amount of data. a), b), c) and d) are respectively the angiograms obtained with 16, 32, 64 and 128 channels in receive. e) is the power Doppler obtained with the same data set, i.e. with microbubbles, displayed at -45dB. Power Doppler and angiograms are in logarithmic scale and the number of buffers used to reconstruct the images are adjusted to keep the same quantity of data. Two regions of interest and one profile are extracted. The profiles are normalized between 0 and 1 with respect to their original image.

#### 4.4.2.2 Slightly favoring the central elements provides better overall image contrast.

We reconstructed the in vivo data with the same laws of probability of occurrence of the elements as shown in Figure 4.6. The results, Figure 4.9, show that the degradation of the vessels in the center of the image is faster with a probability law favoring the external elements (Ext1 and Ext2) than that of the external vessels with a law favoring the central elements (Cen1 and Cen2).

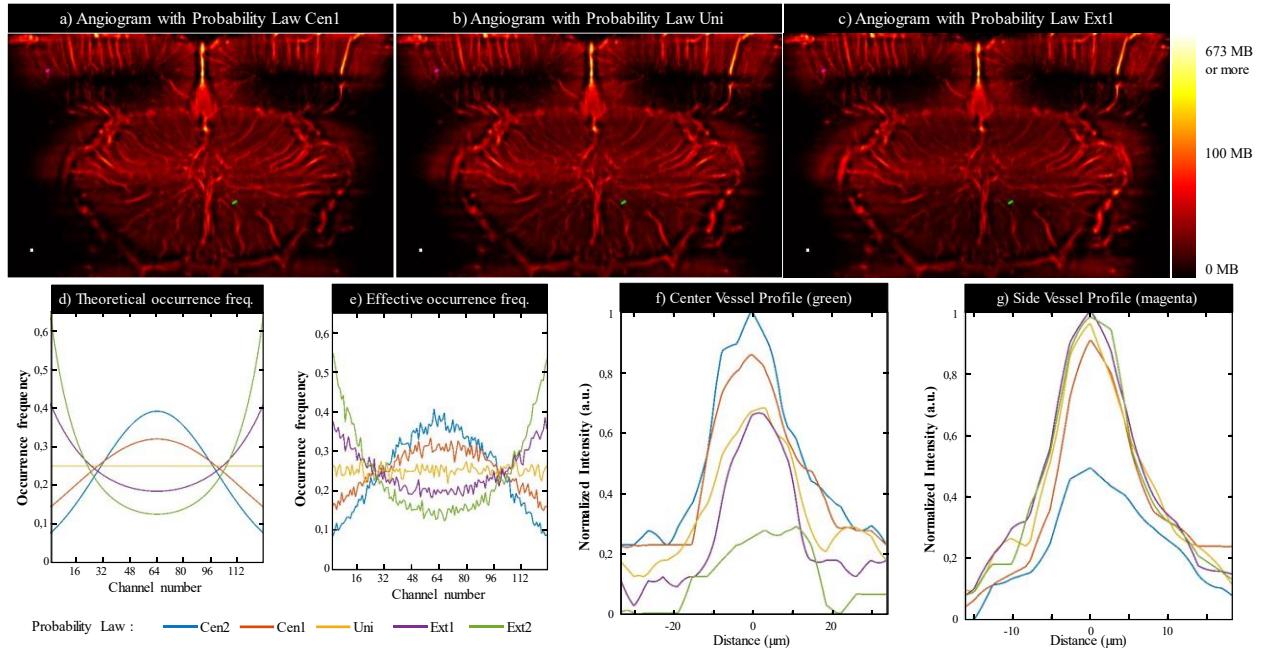


Figure 4.9 - In-vivo comparison of different channel selection probability laws. a), b) and c) are density maps of the in vivo rat angioarchitecture with the probability law Cen1, Uni and Ext1. d) and e) are the theoretical law for the random selection, and the effective occurrence frequency of each element. f) and g) are vessels profiles extracted from the angiogram, one at the center of the image, one outside. They are normalized between 0 and 1 with respect to the minimum and maximum of the profiles.

## 4.5 Discussion

This study introduced the Sparse-ULM method to decrease the transfer rate in ultrasound scanner while achieving ULM, to decrease the hardware complexity and the cost of these devices. This method allowed us to achieve angiographic images despite a reduction of active receive elements by a factor of 8.

We have shown with the help of a physio-realistic phantom that as the number of channels in receive decreased, the number of incorrectly detected or non-localized microbubbles increased. Incorrectly localized microbubbles, or false positives, created a background noise when the undetected bubbles, or false negatives, decreased the vessel signal, which resulted in a decrease in contrast. However, accuracy and precision were maintained with the decrease in the number of channels which means that our ability to accurately locate the microbubble center remained intact even with a degraded PSF. One of the reasons could be that, even if the shape of the PSF is modified, the main changes took place on the side lobes. As a result, the correlation with a small kernel (11pixels by 11 pixels) is only slightly impacted and detection remained good, as well as localization, where the Gaussian fitting was robust to these changes. The preservation of the precision could seem to contradict the theory of Desailly et. al, which predicts a decrease in precision proportional to the square root of the number of elements in the probe (Desailly et al 2015). However, our models differ on several points: here the localization is done on several microbubbles within the same image. Moreover, the decay described above is obtained by deriving the Cramer-Rao lower bound, which may not be reached. In addition, our phantom had no noise (electrical, measurement, etc.) or tissue. This limitation is important because the lower bound of Desailly et al. also depends on the SNR, and it is known that in the presence of this noise, the reduction of the number of channels will have more impact on the signal quality. Other studies are therefore to be carried out, especially since the impact of the subsampling the SVD is always to be evaluated.

The study of how to choose the elements of the probe indicated that a uniform law or one that slightly promotes the central elements is to be recommended since they seemed to be a good compromise between FPR, FNR and accuracy. Nevertheless, given the small variation in metrics with respect to their STD, no conclusion was possible. The rapid convergence of the FNR and the FPR with the increase in the number of transmitting channels, especially for 5 angles and more, as well as the invariance of the accuracy and precision allow us to conclude that a compromise between the quality of the angiogram and the number of receiving channels is theoretically possible.

On in-vivo data, the decrease of the sensibility and of the amount of data impacted the filling of the angiograms, as it has been shown in figure 8. The smaller vessels are the first to disappear in both cases. The disappearance of these vessels is probably due to a lower number of microbubbles within them. According to Hingot et al., beyond the lower blood flow in small vessels, these contain a higher quantity of red blood cells in relation to the number of microbubbles, so much so that a  $100\mu\text{m}$  vessel transits 100 times more microbubbles than a  $5\mu\text{m}$  vessel. (Hingot et al 2019). Here we lacked data with a higher number of angles to study this parameter correctly. The main arterial structures were preserved, and more visible than with Power Doppler.

As for the in-silico part, the location of the active receive elements did not have a preponderant impact, even if the uniform laws or a law slightly favoring the center seemed to give a better angiogram overall, with more little structures in the centre. As a result, the distribution of active elements was not the main driver of improvement. Nonetheless, it might be interesting to investigate further on the choice of distributions between the compounded angles. Indeed, although it is necessary to change the elements as often as possible, the selected configuration has a direct impact on the location of the side lobes, and a judicious distribution of the configurations according to the angles of a frame could make it possible to limit the side lobes during the compounding, and thus reduce the false positive rate.

As far as bandwidth is concerned, a reduction in the number of active receive elements from 128 to 16 reduce the number of channels required by a factor of 8. An integration on a compact system is then fully feasible. Such a system would leave the possibility of acquiring a larger number of channels by splitting them into multiples of 16, thus making it possible to adapt the image quality to the desired application.

Overall, the results are encouraging, but further research, particularly on the possibility of extracting biomarkers from under-sampled data, will allow further conclusions to be drawn on the effectiveness of this method.

In order to further improve the method, other techniques could be integrated, based either on compressed sensing or on neural networks. The union of the two also gives interesting results. Indeed, the injection of knowledge via deep learning has allowed the reduction of artifacts caused

by aliasing in MRI (Yang et al 2018, Lee et al 2017) and CT (Han et al 2016). These are avenues that will not remain unexplored in ultrasound imaging.

## 4.6 Acknowledgement

We acknowledge the support of IVADO, TransMedTech, New Frontiers in Research Fund, and the Canadian First Research Excellent Fund (Apogée/CFREF).

## 4.7 References

- Achim A, Buxton B, Tzagkarakis G and Tsakalides P 2010 Compressive sensing for ultrasound RF echoes using a-Stable Distributions 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology pp 4304–7
- Alles E J and Desjardins A E 2020 Source Density Apodization: Image Artifact Suppression Through Source Pitch Nonuniformity *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* 67 497–504
- Austeng A and Holm S 2002 Sparse 2-D arrays for 3-D phased array imaging - design methods *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 49 1073–86
- Bar-Zion A, Solomon O, Tremblay-Darveau C, Adam D and Eldar Y C 2018 SUSHI: Sparsity-Based Ultrasound Super-Resolution Hemodynamic Imaging *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* 65 2365–80
- Basarab A, Liebgott H, Bernard O, Friboulet D and Kouamé D 2013 Medical ultrasound image reconstruction using distributed compressive sampling 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging pp 628–31
- Candès E J, Romberg J K and Tao T 2006 Stable signal recovery from incomplete and inaccurate measurements *Communications on Pure and Applied Mathematics* 59 1207–23
- Candès E and Romberg J 2007 Sparsity and incoherence in compressive sampling *Inverse Problems* 23 969–985

- Chen G-H, Tang J and Leng S 2008 Prior image constrained compressed sensing (PICCS): A method to accurately reconstruct dynamic CT images from highly undersampled projection data sets *Med Phys* 35 660–3
- Chernyakova T and Eldar Y C 2014 Fourier-domain beamforming: the path to compressed ultrasound imaging *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 61 1252–67
- Christensen-Jeffries K, Browning R J, Tang M, Dunsby C and Eckersley R J 2015 In Vivo Acoustic Super-Resolution and Super-Resolved Velocity Mapping Using Microbubbles *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34 433–40
- Christensen-Jeffries K, Couture O, Dayton P A, Eldar Y C, Hynynen K, Kiessling F, O'Reilly M, Pinton G F, Schmitz G, Tang M-X, Tanter M and van Sloun R J G 2020 Super-resolution Ultrasound Imaging *Ultrasound in Medicine & Biology* 46 865–91
- Couture O, Besson B, Montaldo G, Fink M and Tanter M 2011 Microbubble ultrasound super-localization imaging (MUSLI) 2011 *IEEE International Ultrasonics Symposium 2011 IEEE International Ultrasonics Symposium* pp 1285–7
- Couture O, Hingot V, Heiles B, Muleki-Seya P and Tanter M 2018 Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution: A State of the Art *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 65 1304–20
- Damseh R, Pouliot P, Gagnon L, Sakadzic S, Boas D, Cheriet F and Lesage F 2019 Automatic Graph-Based Modeling of Brain Microvessels Captured With Two-Photon Microscopy *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 23 2551–62
- David G, Robert J, Zhang B and Laine A F 2015 Time domain compressive beam forming of ultrasound signals *The Journal of the Acoustical Society of America* 137 2773–84
- Davidsen R E, Jensen J A and Smith S W 1994 Two-Dimensional Random Arrays for Real Time Volumetric Imaging *Ultrasonic Imaging* 16 143–63
- Demené C, Deffieux T, Pernot M, Osmanski B-F, Biran V, Gennisson J-L, Sieu L-A, Bergel A, Franqui S, Correas J-M, Cohen I, Baud O and Tanter M 2015 Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34 2271–85

- Desailly Y, Couture O, Fink M and Tanter M 2013 Sono-activated ultrasound localization microscopy *Appl. Phys. Lett.* **103** 174107
- Desailly Y, Pierre J, Couture O and Tanter M 2015 Resolution limits of ultrafast ultrasound localization microscopy *Phys. Med. Biol.* **60** 8723–8740
- Diarra B, Robini M, Tortoli P, Cachard C and Liebgott H 2013 Design of Optimal 2-D Nongrid Sparse Arrays for Medical Ultrasound *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **60** 3093–102
- Dobigeon N, Basarab A, Kouamé D and Tourneret J-Y 2012 Regularized Bayesian compressed sensing in ultrasound imaging 2012 Proceedings of the 20th European Signal Processing Conference (EUSIPCO) 2012 Proceedings of the 20th European Signal Processing Conference (EUSIPCO) pp 2600–4
- Donoho D L 2006 Compressed sensing *IEEE Trans. Inform. Theory* **52** 1289–306
- Errico C, Pierre J, Pezet S, Desailly Y, Lenkei Z, Couture O and Tanter M 2015 Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging *Nature* **527** 499–502
- Friboulet D, Liebgott H and Prost R 2010 Compressive sensing for raw RF signals reconstruction in ultrasound 2010 IEEE International Ultrasonics Symposium 2010 IEEE International Ultrasonics Symposium pp 367–70
- Ghosh D, Xiong F, Sirsi S R, Mattrey R, Brekken R, Kim J-W and Hoyt K 2017 Monitoring early tumor response to vascular targeted therapy using super-resolution ultrasound imaging 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) pp 1–4
- Han Y S, Yoo J and Ye J C 2016 Deep Residual Learning for Compressed Sensing CT Reconstruction via Persistent Homology Analysis arXiv:1611.06391 [cs] Online: <http://arxiv.org/abs/1611.06391>
- Harput S, Christensen-Jeffries K, Brown J, Zhu J, Zhang G, Leow C H, Toulemonde M, Ramalli A, Boni E, Tortoli P, Eckersley R J, Dunsby C and Tang M-X 2018 3-D Super-Resolution Ultrasound Imaging Using a 2-D Sparse Array with High Volumetric Imaging Rate 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) pp 1–9

- Hingot V, Brodin C, Lebrun F, Heiles B, Chagnot A, Yetim M, Gauberti M, Orset C, Tanter M, Couture O, Deffieux T and Vivien D 2020 Early Ultrafast Ultrasound Imaging of Cerebral Perfusion correlates with Ischemic Stroke outcomes and responses to treatment in Mice *Theranostics* 10 7480–91
- Hingot V, Errico C, Heiles B, Rahal L, Tanter M and Couture O 2019 Microvascular flow dictates the compromise between spatial resolution and acquisition time in Ultrasound Localization Microscopy *Scientific Reports* 9 2456
- Huang C, Lowerison M R, Trzasko J D, Manduca A, Bresler Y, Tang S, Gong P, Lok U-W, Song P and Chen S 2020 Short Acquisition Time Super-Resolution Ultrasound Microvessel Imaging via Microbubble Separation *Scientific Reports* 10 6007
- Korukonda S and Doyley M M 2011 Estimating Axial and Lateral Strain Using a Synthetic Aperture Elastographic Imaging System *Ultrasound in Medicine & Biology* 37 1893–908
- Lee D, Yoo J and Ye J C 2017 Deep residual learning for compressed sensing MRI 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017) 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017) pp 15–8
- Liebgott H, Prost R and Friboulet D 2013 Pre-beamformed RF signal reconstruction in medical ultrasound using compressive sensing *Ultrasonics* 53 525–33
- Lin F, Shelton S E, Espíndola D, Rojas J D, Pinton G and Dayton P A 2017 3-D Ultrasound Localization Microscopy for Identifying Microvascular Morphology Features of Tumor Angiogenesis at a Resolution Beyond the Diffraction Limit of Conventional Ultrasound *Theranostics* 7 196–204
- Liu J, He Q and Luo J 2017 A Compressed Sensing Strategy for Synthetic Transmit Aperture Ultrasound Imaging *IEEE Transactions on Medical Imaging* 36 878–91
- Lorintiu O, Liebgott H, Alessandrini M, Bernard O and Friboulet D 2015 Compressed Sensing Reconstruction of 3D Ultrasound Data Using Dictionary Learning and Line-Wise Subsampling *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34 2467–77
- Lustig M, Donoho D and Pauly J M 2007 Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging *Magnetic Resonance in Medicine* 58 1182–95

- Montaldo G, Tanter M, Bercoff J, Benech N and Fink M 2009 Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 56 489–506
- O'Reilly M A and Hynynen K 2013 A super-resolution ultrasound method for brain vascular mapping *Medical Physics* 40 110701
- Opacic T, Dencks S, Theek B, Piepenbrock M, Ackermann D, Rix A, Lammers T, Stickeler E, Delorme S, Schmitz G and Kiessling F 2018 Motion model ultrasound localization microscopy for preclinical and clinical multiparametric tumor characterization *Nature Communications* 9 1527
- Osmanski B, Pernot M, Montaldo G, Bel A, Messas E and Tanter M 2012 Ultrafast Doppler Imaging of Blood Flow Dynamics in the Myocardium *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31 1661–8
- Provost J and Lesage F 2009 The Application of Compressed Sensing for Photo-Acoustic Tomography *IEEE Transactions on Medical Imaging* 28 585–94
- Quinsac C, Basarab A and Kouamé D 2012 Frequency Domain Compressive Sampling for Ultrasound Imaging *Advances in Acoustics and Vibration* 2012 1–16
- Ramkumar A and Thittai A K 2020 Strategic Undersampling and Recovery Using Compressed Sensing for Enhancing Ultrasound Image Quality *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* 67 547–56
- Roux E, Varray F, Petrusca L, Cachard C, Tortoli P and Liebgott H 2018 Experimental 3-D Ultrasound Imaging with 2-D Sparse Arrays using Focused and Diverging Waves *Scientific Reports* 8 9108
- Schiffner M F, Jansen T and Schmitz G 2012 Compressed Sensing for Fast Image Acquisition in Pulse-Echo Ultrasound Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik 57 Online: <https://www.degruyter.com/view/journals/bmte/57/SI-1-Track-B/article-000010151520124142.xml>
- Sciallero C and Trucco A 2015 Design of a sparse planar array for optimized 3D medical ultrasound imaging 2015 23rd European Signal Processing Conference (EUSIPCO) 2015 23rd European Signal Processing Conference (EUSIPCO) pp 1341–5

- Shahriari S and Garcia D 2018 Meshfree simulations of ultrasound vector flow imaging using smoothed particle hydrodynamics *Phys. Med. Biol.* 63 205011
- Vilov S, Arnal B, Hojman E, Eldar Y C, Katz O and Bossy E 2020 Super-resolution photoacoustic and ultrasound imaging with sparse arrays *Sci Rep* 10 4637
- Wagner N, Eldar Y C, Feuer A and Friedman Z 2012 Compressed beamforming applied to B-mode ultrasound imaging 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) pp 1080–3
- Wang J, Sheng W-X, Han Y-B and Ma X-F 2014 Adaptive beamforming with compressed sensing for sparse receiving array *IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems* 50 823–33
- Yang G, Yu S, Dong H, Slabaugh G, Dragotti P L, Ye X, Liu F, Arridge S, Keegan J, Guo Y and Firmin D 2018 DAGAN: Deep De-Aliasing Generative Adversarial Networks for Fast Compressed Sensing MRI Reconstruction *IEEE Transactions on Medical Imaging* 37 1310–21
- Yen J T, Steinberg J P and Smith S W 2000 Sparse 2-D array design for real time rectilinear volumetric imaging *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 47 93–110
- Zhang Q, Li B and Shen M 2013 A measurement-domain adaptive beamforming approach for ultrasound instrument based on distributed compressed sensing: Initial development *Ultrasonics* 53 255–64

## CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce chapitre fait le point sur les objectifs fixés pour ce projet, et donne les pistes à suivre pour continuer son développement.

### 5.1 Retours sur les objectifs

#### 5.1.1 Établir une méthode de diminution du nombre de canaux pour l'ULM

La méthode proposée ici atteint bien cet objectif. Pour la sonde utilisée à 128 éléments, une réduction d'un facteur 4 à 8 suivant la qualité d'image voulue est possible. La méthode choisie conserve les mêmes voies au cours d'une acquisition. Cette méthode, avec 16 canaux est complètement implémentable sur une carte FPGA. Le post-traitement n'a cependant pas été optimisé par rapport à la réduction de canaux, et un ordinateur muni d'une bonne carte graphique reste à ce stade nécessaire pour la reconstruction. L'échographe ayant un coût très nettement supérieur à celui de l'ordinateur (d'un facteur 50 environ), le coût final serait tout de même grandement réduit.

#### 5.1.2 Extraction et étude des paramètres importants

Ce point a été réalisé grâce à la création du fantôme physio-réaliste et l'extraction de métriques. L'impact du nombre de canaux et du nombre d'angles a pu être quantitativement étudié ainsi que la position des éléments. Néanmoins, en plus des limitations précisées à la section 4.5, cette étude reste imparfaite. En effet certains paramètres n'ont pas pu être pleinement étudiés comme la concentration. Celui-ci pourrait cependant avoir un impact conséquent sur la qualité d'image. La cause principale de cela est le temps de simulation. En effet pour générer les 20.000 images RF, pour une concentration, le temps de calcul est d'une semaine environ, pendant lequel l'ordinateur ne peut pas être utilisé pour une autre tâche requérant la carte graphique (traitement par exemple). De plus, ce fantôme n'a pas permis d'extraire une règle générale pour choisir les canaux. Du fait que ceux-ci doivent changer régulièrement, des configurations optimales ne servent à rien, il faut une règle. L'étude des configurations donnant les meilleurs scores (taux de faux positifs, faux négatifs, précision) n'a pas permis de l'extraire, aucun point commun n'a pu être trouvé. Enfin, certains paramètres restent à régler de manière empirique.

### 5.1.3 Validation sur un modèle *in vivo*

Cette partie a été menée à bien grâce à un set de données provenant d'un rat avec craniotomie. Cette validation a permis de montrer que la méthode fonctionnant même en présence de bruit et de tissus, facteurs qui peuvent faire s'écrouler certaines méthodes fonctionnant en simulation. Néanmoins pour vraiment valider la méthode, d'autres acquisitions sont nécessaires, notamment avec un nombre d'angles supérieurs. En effet, l'étude *in silico* a montré que l'amélioration entre 3 angles et 5 angles était notable. De meilleurs résultats sont donc à espérer. Enfin, le crâne est un obstacle en imagerie ultrasonore en règle générale. Cette méthode reste donc à prouver en sa présence.

## 5.2 Futurs développements

### 5.2.1 Imagerie 3D

Cette méthode est utile en imagerie 2D, mais montre son vrai potentiel en imagerie 3D, où le nombre de canaux utilisé ainsi que le coût de la sonde croissent de manière quadratique. Une étude préliminaire avait été réalisée, avec une configuration fixe (voir Figure 5.1). Cette méthode pourrait donner de bons résultats.

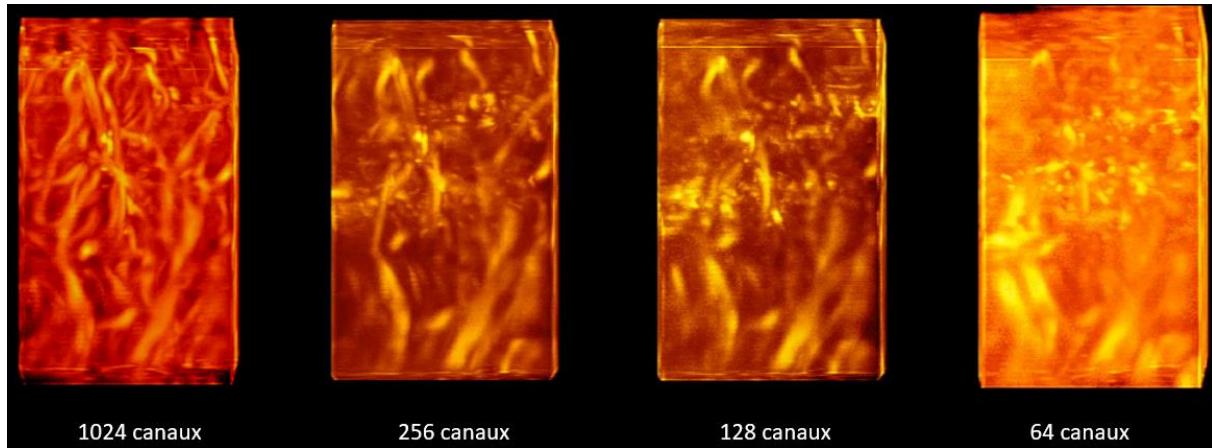


Figure 5.1 - ULM 3D d'un cerveau de chat avec craniotomie

### 5.2.2 Implémentation physique

La prochaine étape vers une utilisation réelle, et dans le meilleur des cas vers une commercialisation, de la méthode Sparse-ULM réside dans son implémentation physique sur une

carte FPGA. L'architecture serait globalement celle présentée à la Figure 5.2, où des multiplexeurs gèreraient les canaux en réception. Cela rajoutera une contrainte sur le choix des canaux qui devra être prise en compte sur la partie logicielle et lors du câblage. Cela confirme l'intérêt d'avoir une vision plus fine du choix des canaux. De plus, l'émission pourrait être séparée pour permettre une plus grande flexibilité sur les ondes émises, et pour séparer les hautes et basses tensions.

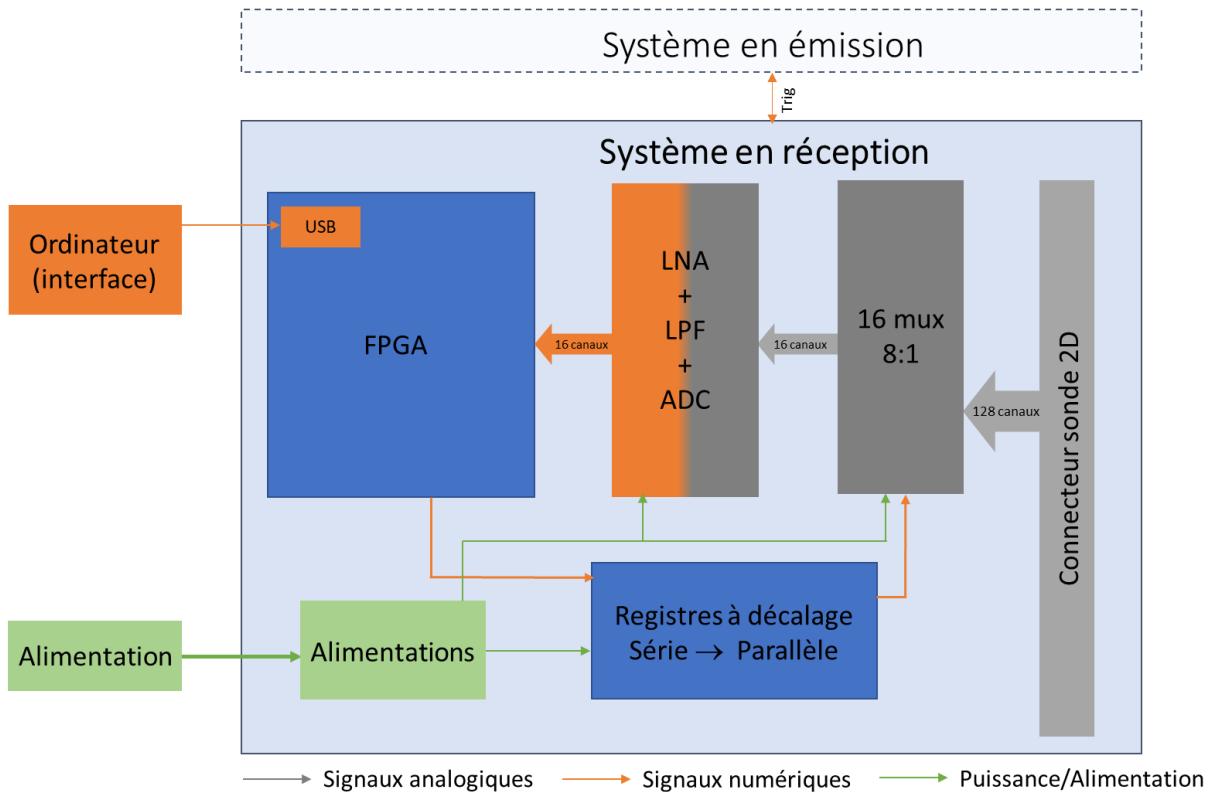


Figure 5.2 - Schéma d'un système pouvant être utilisé pour implémenter Sparse-ULM. LNA : amplificateur bas-bruit. LPF : Filtre passe-bas. ADC : convertisseur analogique-numérique

### 5.2.3 Au-delà de Sparse-ULM

Cette méthode n'est pas l'apanage de la réduction de canaux en imagerie ultrasonore. Plusieurs autres sont présentées à la section 2.4. Des méthodes connexes utilisant notamment l'intelligence artificielle, intégrant via l'apprentissage beaucoup plus d'information à priori, pourraient donner des résultats encore meilleurs, limitant le repliement spectral par exemple, ou reconnaissant mieux une microbulle indépendamment de l'emplacement de celle-ci ou du choix des canaux.

## CHAPITRE 6 CONCLUSION

Ce projet a permis le développement et l'évaluation d'une méthode simple pour réduire le nombre de canaux lors de l'imagerie de vaisseaux par microscopie de localisation ultrasonore. Cette méthode, en réduisant le nombre de canaux d'un facteur huit, permet de conserver une résolution et un contraste supérieur à celui de l'imagerie Doppler ultrarapide à contraste augmenté, qui est actuellement l'approche la plus proche utilisée en pratique clinique, tout en diminuant les coûts. Bien que du développement reste à faire, cette avancée devrait permettre le développement d'échographes compacts réalisant l'ULM, et ainsi faciliter son inscription dans une pratique clinique.

Sur le long terme, un tel système permettrait d'imager les vaisseaux sang en incluant les capillaires de manière non invasive. Il constituerait alors un outil de plus pour les professionnels de santé dans la lutte contre les cancers, les maladies cardio-vasculaires ou neuro-dégénératives, tant pour le diagnostic que le traitement.

## RÉFÉRENCES

- Alles, E. J., & Desjardins, A. E. (2020). Source Density Apodization: Image Artifact Suppression Through Source Pitch Nonuniformity. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 67(3), 497–504. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2019.2945636>
- Austeng, A., & Holm, S. (2002). Sparse 2-D arrays for 3-D phased array imaging—Design methods. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 49(8), 1073–1086. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2002.1026019>
- Berthon, B., Morichau-Beauchant, P., Porée, J., Garofalakis, A., Tavitian, B., Tanter, M., & Provost, J. (2018). Spatiotemporal matrix image formation for programmable ultrasound scanners. *Physics in Medicine and Biology*, 63(3), 03NT03. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa606>
- Bock, M. (2019). Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie. *Der Radiologe*, 59(6), 523–532. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0534-5>
- Boßmann, F., Plonka, G., Peter, T., Nemitz, O., & Schmitte, T. (2012). Sparse Deconvolution Methods for Ultrasonic NDT. *Journal of Nondestructive Evaluation*, 31(3), 225–244. <https://doi.org/10.1007/s10921-012-0138-8>
- Candès, E. J., Romberg, J. K., & Tao, T. (2006). Stable signal recovery from incomplete and inaccurate measurements. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, 59(8), 1207–1223. <https://doi.org/10.1002/cpa.20124>
- Candès, E., & Romberg, J. (2007). Sparsity and incoherence in compressive sampling. *Inverse Problems*, 23(3), 969–985. <https://doi.org/10.1088/0266-5611/23/3/008>
- Chen, G.-H., Tang, J., & Leng, S. (2008). Prior image constrained compressed sensing (PICCS): A method to accurately reconstruct dynamic CT images from highly undersampled projection data sets. *Medical Physics*, 35(2), 660–663.
- Chen, G.-X., Chen, S.-C., Wang, H.-C., & Zhang, B. (2013). Geophysical data sparse reconstruction based on L0-norm minimization. *Applied Geophysics*, 10(2), 181–190. <https://doi.org/10.1007/s11770-013-0380-6>

Chiao, R. Y., & Thomas, L. J. (1996). Aperture formation on reduced-channel arrays using the transmit-receive apodization matrix. *1996 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings*, 2, 1567–1571 vol.2. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.1996.584385>

Christensen-Jeffries, K. M. (2017). *Super-resolution ultrasound imaging with microbubbles* [Ph.D., King's College London]. [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/theses/superresolution-ultrasound-imaging-with-microbubbles\(fd0a1f07-a7d9-4393-bbfd-396cefff60a9\).html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/theses/superresolution-ultrasound-imaging-with-microbubbles(fd0a1f07-a7d9-4393-bbfd-396cefff60a9).html)

Couture, O., Fink, M., & Tanter, M. (2012). Ultrasound contrast plane wave imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 59(12), 2676–2683. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2012.2508>

Couture, O., Hingot, V., Heiles, B., Muleki-Seya, P., & Tanter, M. (2018). Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution: A State of the Art. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 65(8), 1304–1320. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2018.2850811>

Cura, J. L. del, Seguí, P., & Nicolau, C. (Eds.). (2012). *Learning Ultrasound Imaging*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-30586-3>

David, G., Robert, J., Zhang, B., & Laine, A. F. (2015). Time domain compressive beam forming of ultrasound signals. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 137(5), 2773–2784. <https://doi.org/10.1121/1.4919302>

Davidsen, R. E., Jensen, J. A., & Smith, S. W. (1994). Two-Dimensional Random Arrays for Real Time Volumetric Imaging. *Ultrasonic Imaging*, 16(3), 143–163. <https://doi.org/10.1006/uimg.1994.1009>

Delannoy, B., Torguet, R., Bruneel, C., & Bridoux, E. (1979). Ultrafast Electronical Image Reconstruction Device. In C. T. Lancée (Ed.), *Echocardiology* (pp. 447–450). Springer Netherlands. [https://doi.org/10.1007/978-94-009-9324-2\\_62](https://doi.org/10.1007/978-94-009-9324-2_62)

Demené, C., Deffieux, T., Pernot, M., Osmanski, B.-F., Biran, V., Gennisson, J.-L., Sieu, L.-A., Bergel, A., Franqui, S., Correas, J.-M., Cohen, I., Baud, O., & Tanter, M. (2015). Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(11), 2271–2285. <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2428634>

- Demené, C., Pernot, M., Biran, V., Alison, M., Fink, M., Baud, O., & Tanter, M. (2014). Ultrafast Doppler reveals the mapping of cerebral vascular resistivity in neonates. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(6), 1009–1017. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.49>
- Diarra, B., Robini, M., Liebgott, H., Cachard, C., & Tortoli, P. (2013). Variable-size elements in 2D sparse arrays for 3D medical ultrasound. *2013 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 508–511. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2013.0132>
- Diarra, B., Robini, M., Tortoli, P., Cachard, C., & Liebgott, H. (2013). Design of Optimal 2-D Nongrid Sparse Arrays for Medical Ultrasound. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(11), 3093–3102. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2267742>
- Donoho, D. L. (2006). Compressed sensing. *IEEE Transactions on Information Theory*, 52(4), 1289–1306. <https://doi.org/10.1109/TIT.2006.871582>
- Fink, M., & Tanter, M. (2010). Multiwave imaging and super resolution. *Physics Today*, 63(2), 28–33. <https://doi.org/10.1063/1.3326986>
- Friboulet, D., Liebgott, H., & Prost, R. (2010). Compressive sensing for raw RF signals reconstruction in ultrasound. *2010 IEEE International Ultrasonics Symposium*, 367–370. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2010.5935766>
- Gennisson, J., Provost, J., Deffieux, T., Papadacci, C., Imbault, M., Pernot, M., & Tanter, M. (2015). 4-D ultrafast shear-wave imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 62(6), 1059–1065. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2014.006936>
- Gumbmann, F., & Schmidt, L. (2011). Millimeter-Wave Imaging With Optimized Sparse Periodic Array for Short-Range Applications. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 49(10), 3629–3638. <https://doi.org/10.1109/TGRS.2011.2164616>
- Guo, H. (2011). A Simple Algorithm for Fitting a Gaussian Function [DSP Tips and Tricks]. *IEEE Signal Processing Magazine*, 28(5), 134–137. <https://doi.org/10.1109/MSP.2011.941846>
- Hingot, V., Errico, C., Heiles, B., Rahal, L., Tanter, M., & Couture, O. (2019). Microvascular flow dictates the compromise between spatial resolution and acquisition time in Ultrasound Localization Microscopy. *Scientific Reports*, 9(1), 2456. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38349-x>

- Jellinger, K. A. (2007). The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathologica*, 113(4), 349–388. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0185-2>
- Jensen, J. A. (1996). FIELD: A Program for Simulating Ultrasound Systems. *10th Nordicbaltic Conference on Biomedical Imaging, Vol. 4, Supplement 1, Part 1*:351–353, 351–353.
- Jin, H., Yang, K., Wu, S., Wu, H., & Chen, J. (2016). Sparse deconvolution method for ultrasound images based on automatic estimation of reference signals. *Ultrasonics*, 67, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2015.12.011>
- Kirkhorn, J. (1999). *Introduction to IQ-demodulation of RF-data*.
- Korukonda, S., & Doyley, M. M. (2011a). Estimating Axial and Lateral Strain Using a Synthetic Aperture Elastographic Imaging System. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 37(11), 1893–1908. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.07.009>
- Korukonda, S., & Doyley, M. M. (2011b). 3D ultrafast elastography imaging of the carotid artery using sparse arrays. *2011 IEEE International Ultrasonics Symposium*, 721–724. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2011.0175>
- Liebgott, H., Prost, R., & Friboulet, D. (2013). Pre-beamformed RF signal reconstruction in medical ultrasound using compressive sensing. *Ultrasonics*, 53(2), 525–533. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2012.09.008>
- Liu, J., He, Q., & Luo, J. (2017). A Compressed Sensing Strategy for Synthetic Transmit Aperture Ultrasound Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(4), 878–891. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2644654>
- Lockwood, G. R., Talman, J. R., & Brunke, S. S. (1998). Real-time 3-D ultrasound imaging using sparse synthetic aperture beamforming. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 45(4), 980–988. <https://doi.org/10.1109/58.710573>
- Lorintiu, O., Liebgott, H., Alessandrini, M., Bernard, O., & Friboulet, D. (2015). Compressed Sensing Reconstruction of 3D Ultrasound Data Using Dictionary Learning and Line-Wise Subsampling. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(12), 2467–2477. <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2442154>

- Lustig, M., Donoho, D., & Pauly, J. M. (2007). Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(6), 1182–1195. <https://doi.org/10.1002/mrm.21391>
- Macé, E., Montaldo, G., Cohen, I., Baulac, M., Fink, M., & Tanter, M. (2011). Functional ultrasound imaging of the brain. *Nature Methods*, 8(8), 662–664. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1641>
- Marmor, J. B., Pounds, D., Postic, T. B., & Hahn, G. M. (1979). Treatment of superficial human neoplasms by local hyperthermia induced by ultrasound. *Cancer*, 43(1), 188–197. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197901\)43:1<188::AID-CNCR2820430128>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197901)43:1<188::AID-CNCR2820430128>3.0.CO;2-7)
- Meijs, M., Patel, A., van de Leemput, S. C., Prokop, M., van Dijk, E. J., de Leeuw, F.-E., Meijer, F. J. A., van Ginneken, B., & Manniesing, R. (2017). Robust Segmentation of the Full Cerebral Vasculature in 4D CT of Suspected Stroke Patients. *Scientific Reports*, 7(1), 15622. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15617-w>
- Mendis, S. (2013). Stroke disability and rehabilitation of stroke: World Health Organization perspective. *International Journal of Stroke*, 8(1), 3–4. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00969.x>
- Montaldo, G., Macé, E., Cohen, I., Berckoff, J., Tanter, M., & Fink, M. (2010). Ultrafast compound doppler imaging: A new approach of doppler flow analysis. *2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 324–327. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2010.5490345>
- Montaldo, G., Tanter, M., Bercoff, J., Benech, N., & Fink, M. (2009). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 56(3), 489–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1067>
- Ng, A., & Swanevelder, J. (2011). Resolution in ultrasound imaging. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 11(5), 186–192. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr030>
- Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., & Kojiro, M. (2006). Angiogenesis in Cancer. *Vascular Health and Risk Management*, 2(3), 213–219.

OMS. (2018). *The top 10 causes of death*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Oralkan, O., Ergun, A. S., Johnson, J. A., Karaman, M., Demirci, U., Kaviani, K., Lee, T. H., & Khuri-Yakub, B. T. (2002). Capacitive micromachined ultrasonic transducers: Next-generation arrays for acoustic imaging? *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 49(11), 1596–1610. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2002.1049742>

Piepenbrock, M., Dencks, S., & Schmitz, G. (2018). Performance of Foreground-Background Separation Algorithms for the Detection of Microbubbles in Super-Resolution Imaging. *2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 1–9. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2018.8579815>

Porée, J. (2017). *Évaluation de la biomécanique cardiovasculaire par élastographie ultrasonore non-invasive* [Université de Montréal]. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/18571>

Prada, C., & Thomas, J.-L. (2003). Experimental subwavelength localization of scatterers by decomposition of the time reversal operator interpreted as a covariance matrix. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 114(235), 10. <https://doi.org/10.1121/1.1568759>

Provost, J., & Lesage, F. (2009). The Application of Compressed Sensing for Photo-Acoustic Tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(4), 585–594. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2007825>

Quaia, E. (2007). Microbubble ultrasound contrast agents: An update. *European Radiology*, 17(8), 1995–2008. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0623-0>

Quinsac, C., Basarab, A., Kouamé, D., & Grégoire, J.-M. (2010). 3D Compressed sensing ultrasound imaging. *2010 IEEE International Ultrasonics Symposium*, 363–366. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2010.5935479>

Ramkumar, A., & Thittai, A. K. (2020). Strategic Undersampling and Recovery Using Compressed Sensing for Enhancing Ultrasound Image Quality. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 67(3), 547–556. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2019.2948652>

- Roux, E. (2016). *2D sparse array optimization and operating strategy for real-time 3D ultrasound imaging* [Université de Lyon; Università degli studi (Florence, Italie)]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01451208>
- Roux, E., Varray, F., Petrusca, L., Cachard, C., Tortoli, P., & Liebgott, H. (2018). Experimental 3-D Ultrasound Imaging with 2-D Sparse Arrays using Focused and Diverging Waves. *Scientific Reports*, 8(1), 9108. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27490-2>
- Sandrin, L., Catheline, S., Tanter, M., Hennequin, X., & Fink, M. (1999). Time-Resolved Pulsed Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging. *Ultrasonic Imaging*, 21(4), 259–272. <https://doi.org/10.1177/016173469902100402>
- Schiffner, M. F., Jansen, T., & Schmitz, G. (2012). Compressed Sensing for Fast Image Acquisition in Pulse-Echo Ultrasound. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, 57(SI-1-Track-B). <https://doi.org/10.1515/bmt-2012-4142>
- Schiffner, Martin F., & Schmitz, G. (2011). Fast pulse-echo ultrasound imaging employing compressive sensing. *2011 IEEE International Ultrasonics Symposium*, 688–691. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2011.0167>
- Sciallero, C., & Trucco, A. (2015). Design of a sparse planar array for optimized 3D medical ultrasound imaging. *2015 23rd European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, 1341–1345. <https://doi.org/10.1109/EUSIPCO.2015.7362602>
- Shattuck, D. P., Weinshenker, M. D., & Smith, S. W. (1984). *Explososcan: A parallel processing technique for high speed ultrasound imaging with linear phased arrays*. 75(4), 11.
- Shung, K. K. (2015). Chapter 2: Introduction. In *Diagnostic Ultrasound: Imaging and Blood Flow Measurement* (Second Edition, pp. 1–4). CBC Press.
- Soussen, C., Idier, J., Carcreff, E., Simon, L., & Potel, C. (2012). Ultrasonic non destructive testing based on sparse deconvolution. *Journal of Physics: Conference Series*, 353, 012018. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/353/1/012018>
- Suetens, P. (2009). *Fundamentals of medical imaging*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511596803>

- Tanter, M., & Fink, M. (2014). Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 61(1), 102–119. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2014.2882>
- Torre, J. C. de la. (2002). Vascular Basis of Alzheimer's Pathogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 977(1), 196–215. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04817.x>
- Trad, D., Ulrych, T., & Sacchi, M. (2003). Latest views of the sparse Radon transform. *GEOPHYSICS*, 68(1), 386–399. <https://doi.org/10.1190/1.1543224>
- Upputuri, P. K., Sivasubramanian, K., Mark, C. S. K., & Pramanik, M. (2015, March 2). *Recent Developments in Vascular Imaging Techniques in Tissue Engineering and Regenerative Medicine* [Review Article]. BioMed Research International; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2015/783983>
- Wagner, N., Eldar, Y. C., Feuer, A., Danin, G., & Friedman, Z. (2011). *Xampling in ultrasound imaging* (J. D'hooge & M. M. Doyley, Eds.; p. 796818). <https://doi.org/10.1117/12.877818>
- Wagner, N., Eldar, Y. C., Feuer, A., & Friedman, Z. (2012). Compressed beamforming applied to B-mode ultrasound imaging. *2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, 1080–1083. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2012.6235746>
- Yen, J. T., Steinberg, J. P., & Smith, S. W. (2000). Sparse 2-D array design for real time rectilinear volumetric imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 47(1), 93–110. <https://doi.org/10.1109/58.818752>
- Zagorchev, L., Oses, P., Zhuang, Z. W., Moodie, K., Mulligan-Kehoe, M. J., Simons, M., & Couffinhal, T. (2010). Micro computed tomography for vascular exploration. *Journal of Angiogenesis Research*, 2(1), 7. <https://doi.org/10.1186/2040-2384-2-7>
- Zhang, G., Harput, S., Lin, S., Christensen-Jeffries, K., Leow, C. H., Brown, J., Dunsby, C., Eckersley, R. J., & Tang, M.-X. (2018). Acoustic wave sparsely activated localization microscopy (AWSALM): Super-resolution ultrasound imaging using acoustic activation and deactivation of nanodroplets. *Applied Physics Letters*, 113(1), 014101. <https://doi.org/10.1063/1.5029874>
- Zhang, G.-M., Zhang, C.-Z., & Harvey, D. M. (2012). Sparse signal representation and its applications in ultrasonic NDE. *Ultrasonics*, 52(3), 351–363. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2011.10.001>

Zhang, Q., Li, B., & Shen, M. (2013). A measurement-domain adaptive beamforming approach for ultrasound instrument based on distributed compressed sensing: Initial development. *Ultrasonics*, 53(1), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2012.06.009>