

Unité Mixte de Recherche

Inserm U930 - CNRS ERL 3106
Université François Rabelais de Tours

Imagerie et cerveau

Directeur : Denis Guilloteau

Sujet de Thèse de Doctorat

**« Instabilité modulationnelle des modes asymétriques des microbulles :
application à l'imagerie de contraste »**

Contexte

Les agents de contraste ultrasonore utilisés en Imagerie des milieux biologiques complexes représentent l'une des innovations majeures des dix dernières années en terme d'Imagerie Ultrasonore. Ces produits de contraste sont composés de microbulles de gaz dont le diamètre est de l'ordre de quelques microns. Elles sont enveloppées par une paroi composée de matériau biocompatible pour prolonger leur durée de vie. Ces microbulles gazeuses constituent un moyen de contraste, car le gaz est un puissant réflecteur des ultrasons. Leur utilisation, en optimisant la qualité de l'image, a apporté une plus-value diagnostique notamment en radiologie pour la détection et la caractérisation de tumeurs et en cardiologie pour l'estimation de la perfusion myocardique [1]. L'exploration ultrasonore des milieux complexes, comme les milieux biologiques et mesoscopiques nécessite des systèmes d'instrumentation de plus en plus élaborés, dans lesquels tout les aspects techniques (de l'excitation à la mesure) sont sans cesse améliorés. C'est le cas des systèmes d'excitation et de génération des signaux multivoies utilisant la formation de faisceaux, le codage ou le retournement temporel par exemple. Aussi, et afin de suivre cette progression technique et instrumentale, les techniques de traitement du signal et de l'image doivent-elles également progresser afin d'optimiser et d'extraire cette nouvelle information désormais accessible. Ces différents aspects ne peuvent évoluer séparément et il devient nécessaire de les aborder avec une approche systémique, c'est-à-dire en modélisant l'ensemble du système, partant de l'excitation jusqu'à la mesure. C'est exactement dans cet esprit que doivent d'ailleurs se placer toute mesure exploitant la nonlinéarité acoustique, puisque celle-ci nécessite obligatoirement une étape d'étalonnage. Cette étape n'était pas nécessaire lorsque l'on considérait les systèmes linéaires, puisque chaque étape pouvait être décomposée et toute la chaîne était explorée partie par partie en utilisant la proportionnalité des réponses. L'analyse fréquentielle était en outre, la méthode d'analyse des systèmes linéaires qui permettait d'extraire cette information. Dans le cas des systèmes complexes, c'est exactement ce que peuvent également proposer les méthodes d'analyse utilisant les symétries de Lie [2,3]. Cette méthode permet d'extraire des changements de variables liés aux propriétés de symétries du système physique. De plus, ces changements de variables peuvent être optimisés en déterminant des conditions *a priori* sur les signaux d'excitation. Il existe même des situations où cette procédure peut conduire à des solutions mathématiques exactes du problème [4].

Sujet de Thèse

L'objectif est d'étudier les modes de vibrations propres des agents de contraste ultrasonores soumis à une excitation ultrasonore de forte puissance sollicitant les microbulles dans un régime fortement non linéaire. L'étude théorique se réalisera d'un point de vue numérique où les bulles seront modélisées, dans un premier temps, par un réseau d'oscillateurs non linéaires couplés par un champs représentant le champs acoustique ultrasonore. L'instabilité énergétique des modes (instabilité modulationnelle) sera étudiée en fonction de l'excitation extérieure et des paramètres physiques de la bulle. On optimisera les conditions d'excitation afin de solliciter un mode de vibration élevé de la bulle permettant de la rendre échogène aux ultrasons et ainsi améliorer l'imagerie réalisée avec les agents de contraste. Il est également envisagé d'optimiser les conditions initiales d'excitation afin de favoriser la localisation d'énergie permettant

UMR Inserm U930 - Imagerie et cerveau

CHU Bretonneau - Bâtiment B1A, 1^{er} étage
2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex
Tel +(33) 2 47 47 97 41 - Fax +(33) 2 47 47 97 67
u930@univ-tours.fr
<http://www.u930.tours.inserm.fr>

l'explosion de la bulle et permettant la diffusion d'une substance thérapeutique présente dans la bulle. Dans ce travail, les aspects précédemment évoqués pourront être traités.

L'aspect théorique ou l'analyse des symétries (Symmetry Analysis [3]) devra être appliquée au cas des équations de propagation non linéaires acoustiques de type Rayleigh-Plesset pour lesquelles la recherche de solutions *a priori* devra être faite en envisageant par exemple des modifications de conditions initiales, de conditions aux limites, ou de conditions liées à l'expérience. Alors que certains auteurs proposent des travaux uniquement théoriques dans les bulles [5], nous proposons d'inclure des contraintes liées aux aspects expérimentaux pour la recherche des symétries, comme les conditions d'excitation ultrasonores directement liées au protocole clinique. Le but de cette analyse théorique étant d'extraire des conditions expérimentales optimales permettant de favoriser l'apparition des phénomènes recherchés et des applications cliniques potentielles.

L'aspect expérimental est également très présent dans ce travail, puisqu'il s'agira de bien appréhender le système d'excitation qui pourra être complexe: excitation multivoies disponibles au laboratoire, multifréquence, impulsionnel ou provenant des propriétés d'invariance ou de symétrie du système analysé (invariance par retournement temporel, invariance par corrélation, invariance par réciprocity, invariance par parité ou inversion d'impulsion) qui constitue l'ossature des méthodes développées ces quatre dernières années dans le cadre de collaborations internationales[6,7]. Les milieux explorés par cette instrumentation devront présenter divers niveaux de nonlinéarité : faible dans le cas d'une imagerie de contraste classique, ou fortement non linéaire « à mémoire ou non réversible » dans le cas de l'excitation des modes asymétriques des agents de contraste.

Références :

- [1] Tranquart F, Correas J.M., Bouakaz A. *Échographies de contraste. Méthodologie & applications cliniques* (CD-ROM), 2007.
- [2] N. H. Ibragimov and O. V. Rudenko, *Principle of an A Priori Use of Symmetries in the Theory of Nonlinear Waves*, Acoustical Physics, **Vol. 50**, p. 406, (2004).
- [3] B.J. Cantwell, *Introduction to Symmetry Analysis*, Cambridge University Press, (2002)
- [4] S. Dos Santos, *Symmetry of Nonlinear Acoustics Equations Using Group Theoretic Methods: a Signal Processing Tool for Extracting Judicious Physical Variables*, in Proc. of the 7th Joint Congress CFA-DAGA, Strasbourg, France, p. 549 (2004)
- [5] A.O. Maksimov, *Symmetry in bubble dynamics*, Comm. in Nonlinear Science and Num. Sim., **9**, pp. 83-92 (2004)
- [6] S. Dos Santos, B. K. Choi, A. Sutin et A. Sarvazyan, *Nonlinear Imaging based on Time Reversal Acoustic Focusing*, Actes du Congrès CFA, pp. 359-362. (2006)
- [7] S. Dos Santos, S. Vejvodova, and Z. Prevorovsky, [Nonlinear signal processing for ultrasonic imaging of material complexity](#), Proceedings of the Estonian Academy of Sciences, **59**, 2, 108-117 (2010)

Collaborations associées potentielles:

- Stevens Institute of Technology, Hoboken, USA (A. Sutin)
- ARTANN Laboratories (<http://www.artannlabs.com>), USA (A. Sarvazyan)
- Institute of Thermomechanics, Czech Republic (Z. Prevorovsky)
- Lab. of Nonlinear Dynamical Systems, Vladivostok 690041, Russia (Alexey O. Maksimov)
- Departamento de Física Aplicada, Universidad Politecnica de Valencia (Victor Sanchez-Morcillo)

Financement

Cette Thèse sera financée (3 ans) par une bourse de l'Ecole Doctorale de l'Université Francois-Rabelais de Tours (2011-2014)

Profil du candidat :

Ce sujet s'adresse à un(e) candidat(e) de profil École d'Ingénieurs et/ou Master recherche motivé(e) par l'interface entre recherche fondamentale et instrumentation. La Thèse se déroulera au sein de l'équipe 5 de [l'UMR 930 « Imagerie et Cerveau » INSERM-CNRS-Université de Tours](#). Une formation de base dans l'un des domaines suivant est fortement recommandée : acoustique ou physique non linéaire, traitement du signal, modélisation. Des compétences en acoustique physique, instrumentation et calcul scientifique seront également très appréciées.

Contacts : Serge DOS SANTOS, MCF HDR (Directeur de Thèse), serge.dossantos@univ-tours.fr,
Équipe 5, Tel : 02 54 55 84 27, Ayache BOUAKAZ, Directeur de Recherche INSERM,
bouakaz@med.univ-tours.fr, UMR 930, Équipe 5 (Responsable), Tel : 02 47 47 97 48

UMR Inserm U930 - Imagerie et cerveau

CHU Bretonneau - Bâtiment B1A, 1^{er} étage
2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex
Tel +(33) 2 47 47 97 41 - Fax +(33) 2 47 47 97 67
u930@univ-tours.fr
<http://www.u930.tours.inserm.fr>

PhD Thesis Project

« Modulationnal Instability in Ultrasound Contrast Agents Asymmetric Surface Modes : Applications to Medical Ultrasound Targeted Imaging »

Context

Medical Ultrasound Imaging requires instrumentation in which all the technical aspects (from excitation to measurement) are constantly improved, such as multichannel systems using beamforming, coded-excitation, for example. In order to follow this improvement of instrumentation, signal and image processing must also be optimized for extracting the new information now available. It becomes necessary to deal with a systemic approach, that is to say, by modelling the whole system, from the excitation until the measurement. This step was not necessary when one considers linear systems, since each step could be analysed and the whole can be explored part by part using the proportionality of response. The frequency analysis was also the method of analysis of linear systems which allowed to extract this information. In the case of complex systems, this is exactly what may also propose analytical methods using Lie symmetries [1,2]. These methods can extract suitable variables related to the properties of symmetries of the physical system. Furthermore, these changes of variables can be optimized by determining *a priori* conditions on the excitation signals. There are also situations where this procedure can lead to exact mathematical solutions of the problem[3]. Ultrasound Contrast Agents (UCAs) used in biological media imaging are one of the major innovations of the last ten years in terms of ultrasound imaging. In recent years, new promising possibilities for targeted drug delivery have been discovered that can be realized by using UCAs. UCAs are micron-sized encapsulated gas bubbles which are used in medical ultrasonics. They can carry drugs and selectively adhere to specific sites in the human body. This capability, in combination with the effect known as sonoporation, provides great possibilities for localized drug delivery. These contrast agents consist of gas microbubbles with a diameter of several microns. They are surrounded by a shell composed of biocompatible material to prolong their lifespan. Their use, optimizing image quality, has made a capital gain diagnostic radiology in particular for the detection and characterization of tumours and in cardiology for the assessment of myocardial perfusion.

PhD thesis proposal

The objective of this PhD project is to study the vibration modes of specific ultrasound contrast agents (UCAs) subjected to ultrasonic excitation of high power seeking the microbubbles in a strongly nonlinear regime. The theoretical study will be realized from a numerical point of view where the bubbles are considered as a network of nonlinear oscillators coupled by a field which represents of the ultrasonic acoustic fields. Instability of modes (Modulationnal Instability) will be studied as a function of external excitation and physical parameters of the bubble. We will optimize the excitation conditions to seek higher vibration mode of the bubble to make it echogenic to ultrasound ; improving imaging performed with contrast agents. It is also envisaged to optimize the initial conditions of excitation to promote the localization of energy for the explosion of the bubble and allowing the release of a therapeutic substance present in the bubble. In this work, the aspects mentioned above will be considered. The theoretical analysis [2] should be applied to the modified Rayleigh-Plesset models for which solutions must be found *a priori* by considering, for example, changes in initial conditions, boundary conditions, or conditions related to the experience. While some authors propose theoretical work only in the bubbles [5], we propose to include constraints related to experimental aspects for the detection of symmetries, such as ultrasonic excitation conditions directly related to the clinical protocol. The purpose of this theoretical analysis is to extract optimal experimental conditions for forcing the emergence of the phenomena researched and potential clinical applications. It is also planned to establish conditions under which the surface modes developing in the bubble shell near a boundary (blood vessel wall) become unstable, causing the disruption of the shell and the escape of the internal gas. The experimental aspect is also very present in this work, since it will use complex excitation systems which are available in the laboratory : multichannel excitation associate to coded excitations, multifrequency, multi-modality; all using the properties of invariance (time reversal invariance, correlation invariance, reciprocity, or invariance with respect to pulse inversion coding) [6,7]. The media explored by this instrumentation will have various levels of nonlinearity: low in the case of a conventional contrast imaging, or highly nonlinear, with "memory or non-reversible" properties in the case of the asymmetric surface modes of UCAs.

UMR Inserm U930 - Imagerie et cerveau

CHU Bretonneau - Bâtiment B1A, 1^{er} étage
2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex
Tel +(33) 2 47 47 97 41 - Fax +(33) 2 47 47 97 67
u930@univ-tours.fr
<http://www.u930.tours.inserm.fr>

Références :

- [1] N. H. Ibragimov and O. V. Rudenko, *Principle of an A Priori Use of Symmetries in the Theory of Nonlinear Waves*, Acoustical Physics, **Vol. 50**, p. 406, (2004).
- [2] B.J. Cantwell, *Introduction to Symmetry Analysis*, Cambridge University Press, (2002)
- [3] S. Dos Santos, *Symmetry of Nonlinear Acoustics Equations Using Group Theoretic Methods: a Signal Processing Tool for Extracting Judicious Physical Variables*, in Proc. of the 7th Joint Congress CFA-DAGA, Strasbourg, France, p. 549 (2004)
- [4] Tranquart F, Correas JM, Bouakaz A. *Échographies de contraste. Méthodologie & applications cliniques* (CD-ROM), 2007.
- [5] A.O. Maksimov, *Symmetry in bubble dynamics*, Comm. in Nonlinear Science and Num. Simul., **9**, pp. 83–92 (2004)
- [6] S. Dos Santos, B. K. Choi, A. Sutin et A. Sarvazyan, *Nonlinear Imaging based on Time Reversal Acoustic Focusing*, Actes du Congrès CFA, pp. 359-362. (2006)
- [7] S. Dos Santos, S. Vejvodova, and Z. Prevorovsky, [Nonlinear signal processing for ultrasonic imaging of material complexity](#), Proceedings of the Estonian Academy of Sciences, **59**, 2, 108–117 (2010)

Expected International Collaborations :

- Stevens Institute of Technology, Hoboken, USA (A. Sutin)
- ARTANN Laboratories (<http://www.artannlabs.com>), USA (A. Sarvazyan)
- Institute of Thermomechanics, Czech Republic (Z. Prevorovsky)
- Lab. of Nonlinear Dynamical Systems, Vladivostok 690041, Russia (Alexey O. Maksimov)
- Departamento de Física Aplicada, Universidad Politecnica de Valencia (Victor Sanchez-Morcillo)

Facilities and Grant

The PhD thesis **will be financially supported (2011-2014) with an Allocation of the French Minister of Research**, and has been approved by the Doctoral School of François-Rabelais University of Tours. The doctoral student will conduct his research in the laboratory [UMR 930 « Imaging and Brain » INSERM-CNRS-Université de Tours](#), directed by Prof. Denis Guilloteau. CHU Bretonneau - Bâtiment B1A, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex, FRANCE.

Profile :

This work will be conducted by a student who is motivated by experimental approaches and by development of high theoretical background necessary for conducting this research with biomedical applications. A strong educational background is highly recommended in one of the following scientific field: acoustics, nonlinear physics, signal processing and ultrasonic imaging, theory of dynamical systems. Some basic skills on Virtual Instrumentation and Scientific Software will be highly appreciated.

Candidature :

Candidates have to send to serge.dossantos@univ-tours.fr a CV and a recommendation letter from recognized Researchers in one of the following field of research: Medical Ultrasound, Acoustics, Nonlinear Physics or Signal Processing.

Contacts :

Dr. Serge DOS SANTOS, Assistant Professor, HDR (Thesis Supervisor),
serge.dossantos@univ-tours.fr, Team 5, Tel : 02 54 55 84 27, **Dr. Ayache BOUAKAZ, Directeur de Recherche INSERM,** bouakaz@med.univ-tours.fr, UMR 930

UMR Inserm U930 - Imagerie et cerveau

CHU Bretonneau - Bâtiment B1A, 1^{er} étage
2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex
Tel +(33) 2 47 47 97 41 - Fax +(33) 2 47 47 97 67
u930@univ-tours.fr
<http://www.u930.tours.inserm.fr>