ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE ALGORITMOS DE RECONSTRUCCIÓN AVANZADOS EN UN SISTEMA EXPERIMENTAL DE TOMOGRAFÍA FOTOACÚSTICA

PACS: 43.35.Ud, 43.35.Sx, 43.35.Yb

Irene Pi-Martín, Alejandro Cebrecos, Juan J. García-Garrigós, Noé Jiménez, Francisco Camarena
Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (i3M)
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universitat Politècnica de València (UPV)
Valencia, Spain
irpimar@upv.es

Palabras Clave: Imagen médica, tomografía fotoacústica, ultrasonidos.

ABSTRACT.
Many photoacoustic tomography (PAT) systems have been developed using classical linear ultrasonic probes. The use of these probes, although convenient, limits the resolution of tomographic reconstructions because the angular spectrum of the acoustic waves recorded by the sensor is very small. These limitations are partially compensated by using advanced reconstruction algorithms, such as Delay Multiply and Sum (DMAS) or Minimum Variance (MV), among others. The aim of this work is to evaluate whether these algorithms reliably represent the size of the objects, especially when considering objects whose size is similar to the resolution of the system. To do so, the lateral and axial resolution is initially evaluated from two nearby point objects that are separated until they can be distinguished as two independent sources in the reconstructed image. Subsequently, the size of objects of increasing sizes is determined by comparing the results of the different algorithms with the actual size of the objects. The results of this study shed light on the suitability of this type of algorithms to be used to determine sizes and morphology in photoacoustic images.

RESUMEN.
Multitud de sistemas de tomografía fotoacústica (PAT) han sido desarrollados empleando las clásicas sondas ultrasónicas lineales. El uso de estas sondas, aun siendo conveniente, limita la resolución de las reconstrucciones tomográficas debido a que el espectro angular de las ondas acústicas registradas por el sensor es muy reducido. Estas limitaciones se compensan parcialmente empleando algoritmos de reconstrucción avanzados, tales como el Delay Multiply and Sum (DMAS) o el Minimum Variance (MV), entre otros. El objetivo de este trabajo es evaluar si estos algoritmos representan de forma fidedigna el tamaño de los objetos, especialmente cuando se consideran objetos cuyo tamaño es similar a la resolución del sistema. Para ello, se evalúa inicialmente la resolución lateral y axial a partir de dos objetos puntuales próximos que se van separando hasta ser capaces de distinguirlos como dos fuentes independientes en la imagen reconstruida. Posteriormente se determina el tamaño de objetos de tamaños crecientes, comparando los resultados de los distintos algoritmos con el tamaño real de los mismos. Los resultados de este estudio arrojan luz sobre la idoneidad de este tipo de algoritmos a la hora de ser empleados para determinar tamaños y morfología en imágenes fotoacústicas.

1. INTRODUCCIÓN

La fotoacústica aprovecha la capacidad de algunas moléculas de ser excitadas con luz láser pulsada [1], esta excitación provoca una expansión termoelástica del tejido que emite una onda acústica omnidireccional que puede ser registrada con un sistema de adquisición típico de

ultrasonidos (US) para obtener imagen médica [2]. Esta técnica permite obtener imagen anatómica, funcional y molecular combinando el contraste óptico con la capacidad elástica de los tejidos, por tanto, permite realizar un análisis morfológico de diferentes estructuras *in-vivo* sin marcación con agentes externos, dado que las propias moléculas endógenas producen la respuesta fotoacústica. Es común utilizar esta técnica de imagen para analizar la morfología de las estructuras vasculares empleando la hemoglobina como cromóforo, ya sea simplemente para conocer la disposición y tortuosidad de la vasculatura [3] o para analizar aspectos como el desarrollo de tumores en fases tempranas [4,5], además, puede utilizarse para detectar cambios morfológicos consecuentes de un tratamiento fototérmico debido al cambio en las señales fotoacústicas generadas al cambiar la morfología del cromóforo empleado [6], sirviendo como monitorización del tratamiento *in-vivo* de forma simultánea a su aplicación.

Las tres principales modalidades de imagen fotoacústica son la microscopía de resolución óptica (OrPAM) y acústica (ArPAM) y la tomografía (PAT) [7]. Este trabajo se centra en la tomografía fotoacústica, que consiste en la iluminación pulsada de todo el tejido del que se pretende obtener imagen y la recepción de las ondas acústicas generadas tras la excitación en dicho tejido. Esta técnica permite mejorar la profundidad de penetración en el tejido respecto a métodos puramente ópticos y la resolución espacial en relación a los métodos ultrasónicos tradicionales [7].

Tras la excitación láser, los tejidos biológicos sufren una expansión termoelástica y convierten la energía óptica en acústica emitiendo una onda ultrasónica que se propaga omnidireccionalmente. Idealmente, si se envuelve por completo al tejido con una matriz de elementos piezoeléctricos infinitamente pequeños capaces de detectar el pulso fotoacústico, se podría hacer una reconstrucción perfecta del mapa de absorción del tejido [2]. Sin embargo, en la realidad existen factores limitantes, como la frecuencia de trabajo de los piezoeléctricos, la apertura numérica y la geometría de la sonda empleada [8]. Es común utilizar sondas lineales propias de los sistemas típicos de imagen ultrasónica adaptadas para trabajar únicamente como receptor. Estas sondas son menos complejas que las matrices 3D y mucho más fáciles de transportar y manejar; por el contrario, comprometen considerablemente el campo de visión y la resolución del sistema debido al reducido espectro angular de las ondas acústicas registrables [9]. Para corregir las deficiencias causadas por el uso de este tipo de sondas se recurre a algoritmos de reconstrucción de imagen avanzados, que tratan de compensar la falta de información combinando, de forma adaptativa [10] o no adaptativa [11], las señales registradas por cada uno de los piezoeléctricos de la matriz.

El objetivo de este trabajo es caracterizar la resolución de un sistema de tomografía fotoacústica con sonda lineal y valorar si estos algoritmos avanzados representan de forma fidedigna el tamaño y la forma de los objetos, lo cual es especialmente relevante cuando se pretende emplear el sistema de imagen fotoacústica para analizar la morfología de estructuras biológicas.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para evaluar si se pueden reconstruir imágenes con sondas lineales y algoritmos avanzados que representen fielmente el tamaño de los objetos, se ha realizado un estudio numérico y experimental. En primer lugar, se han realizado una serie de simulaciones numéricas tridimensionales empleando la herramienta k-Wave para MATLAB, considerando fuentes de diferentes tamaños y una sonda lineal simulada con la geometría y características de la sonda L11-5v de Verasonics.

Posteriormente se han obtenido los datos experimentales sobre piezas con tamaño y geometría conocidas, diseñadas e impresas en 3D empleando la resina fotosensible Tough 2000. Para determinar el tamaño reconstruido, es necesario conocer la resolución del sistema, por tanto, se ha evaluado previamente la resolución lateral y axial a partir de dos objetos puntuales próximos que se van separando hasta ser capaces de distinguirlos como dos fuentes independientes en la imagen reconstruida. Este estudio se ha realizado también tanto de forma numérica como experimental, en este último caso empleando hilos negros de nylon de 0.1 mm de diámetro como cromóforos.

Para la excitación de las muestras se ha empleado un láser OPO (Optical Parametric Oscillator) sintonizado a 532 nm con una tasa de repetición de 10 Hz (EKSPLA-NT350) complementado

con un expansor del haz para conseguir un área de excitación de 20 mm de diámetro y una energía de pulso de 30 mJ. El láser se controla a través del sistema de imagen ultrasónica Verasonics Vantage 256^{TM} , que coordina la emisión del láser OPO con el propio registro de las señales empleando la sonda L11-5v.

La Figura 1 y la Figura 2 muestran la metodología para caracterizar numérica y experimentalmente la resolución del sistema y el estudio morfológico respectivamente.

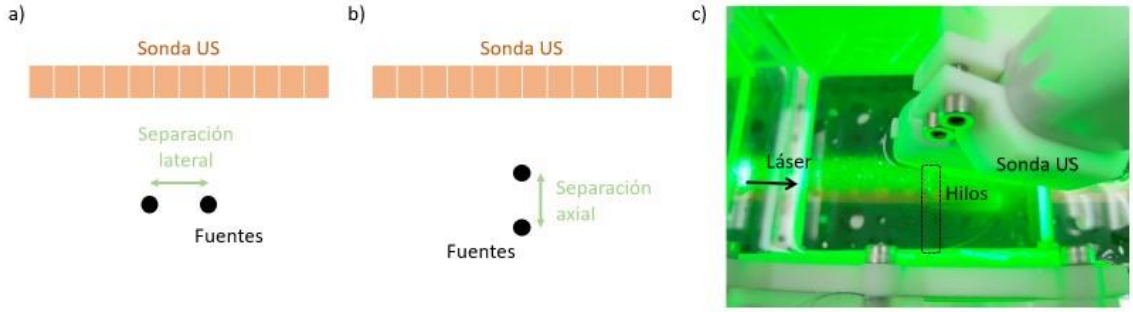


Figura 1. Estudio de resolución. a) y b) son una representación esquemática tanto de simulaciones como de experimentos para evaluar la resolución lateral y axial respectivamente, c) es una fotografía del set-up experimental.

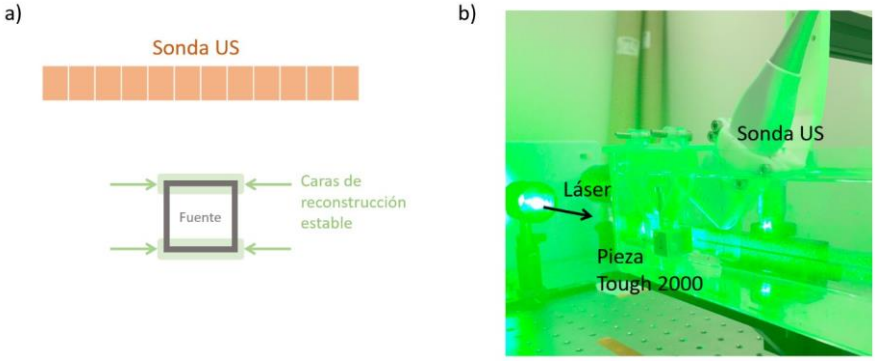


Figura 2. Estudio de morfología. a) representa esquemáticamente el sistema empleado para el estudio, tanto de simulaciones como de experimentos, b) es una fotografía del set-up experimental.

Tras la adquisición de los datos, tanto numéricos como experimentales, se han reconstruido las imágenes empleando diferentes algoritmos de conformación del haz. Se ha empleado el conformador tradicional de imagen de ultrasonidos Delay and Sum (DAS) [14], pero también algoritmos más avanzados que utilizan las características de las señales de radiofrecuencia recibidas para mejorar la calidad de las reconstrucciones. Se ha implementado el conformador no lineal Delay Multiply and Sum (DMAS), que realiza una multiplicación combinatoria de las señales registradas en los diferentes elementos de la sonda para aprovechar la coherencia espacial de las señales fotoacústicas [11,15]. Además, se ha implementado el algoritmo adaptativo Minimum Variance (MV), que busca minimizar los lóbulos laterales de las fuentes puntuales y se basa en apodizar adaptativamente las señales de los piezoeléctricos antes de sumarlas, para ello se calculan pesos adaptativos en función de las señales registradas en cada elemento empleando la matriz de covarianza de las mismas [16]. Asimismo, se ha implementado la fusión MV-DMAS, que utiliza la asignación de pesos propia de MV previa a la combinatoria de DMAS; este conformador busca combinar la mejora en relación señal a ruido que aporta DMAS con la reducción de los lóbulos laterales que proporcionan los métodos adaptativos [10]. Tanto para MV como para MV-DMAS se ha seleccionado una ventana L de $M/4$ elementos, siendo M el numero total de piezoeléctricos de la sonda, para el cálculo de la matriz de covarianza que permite calcular los pesos adaptativos.

2.1. Criterio de resolución

La resolución lateral y axial teóricas de un sistema de adquisición de imagen fotoacústica de resolución acústica se definen por

$$R_L = 0.71 \cdot \frac{c}{NA \cdot f_c} \quad (1)$$

$$R_A = 0.88 \cdot \frac{c}{\Delta f} \quad (2)$$

donde R_L y R_A son la resolución lateral y axial respectivamente, c es la velocidad del sonido en el medio, NA es la apertura numérica, f_c es la frecuencia central y Δf el ancho de banda de la sonda [17]. Para establecer empíricamente la resolución del sistema, se ha definido el parámetro *Diferencia pico-valle (PV)*, que consiste en calcular la diferencia entre el nivel de señal de las fuentes y el del valle que queda entre ellas en la imagen reconstruida. Si dicha distancia es mayor de 6 dB se determina que sí se ha resuelto cada una de las fuentes como entidades independientes, por tanto, este umbral representa la resolución del sistema.

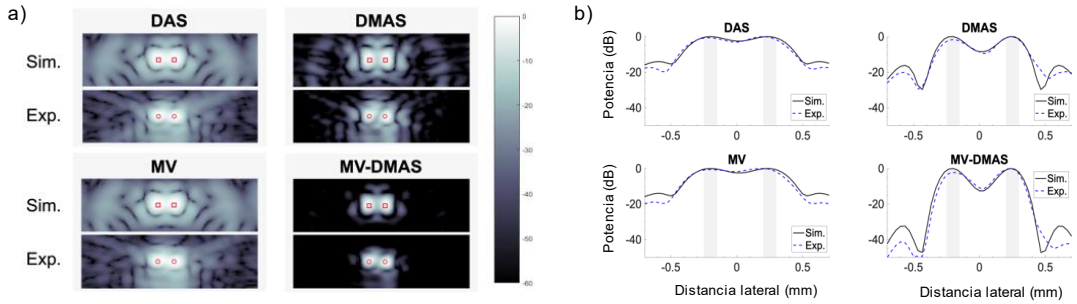


Figura 3. a) Reconstrucción de imágenes simuladas y experimentales utilizando los cuatro conformadores de haz implementados mostrados con un rango dinámico de 60 dB. El tamaño real de las fuentes, que tienen una sección transversal de 0.1 mm, se muestra en rojo. b) Perfiles de reconstrucción de imágenes simuladas (línea negra continua) y experimentales (línea azul discontinua) utilizando los cuatro algoritmos basados en píxeles. Las columnas grises representan las fuentes reales.

2.1. Criterio para establecer el tamaño reconstruido

Para determinar el tamaño reconstruido se han empleado piezas cúbicas huecas desde 1 mm hasta 14 mm de lado colocadas de forma que dos caras de la pieza queden paralelas a la sonda para asegurar la reconstrucción estable de dichas caras [9], como se muestra en la Figura 2a. Dado que se trata de fuentes de tamaño muy superior a la resolución del sistema, para evaluar el tamaño reconstruido no se puede recurrir a calcular el FWHM (Full Width at Half Maximum) del PSF (Point Spread Function). Por tanto, se ha determinado un proceso de postprocesado que se ilustra en la Figura 4, para la cual se han seleccionado los datos experimentales de la pieza de 7 mm reconstruida con DAS.

Se ha trabajado sobre las reconstrucciones de la cara superior, por tanto, se selecciona el perfil correspondiente a dicha cara en compresión logarítmica (Figura 4a). Para identificar el inicio y el final de la pieza, se buscan cambios en la pendiente mayores a un umbral normalizado para cada algoritmo, que sirve para determinar los puntos A y B (Figura 4b). A partir de estos puntos se ha asignado un margen de seguridad de 3 mm hacia fuera (A_{ext} y B_{ext}) y de 0.1 mm hacia dentro (A_{int} y B_{int}) para definir el rango de pieza, entre A_{int} y B_{int}, y de fondo, desde el inicio hasta A_{ext} y desde B_{ext} hasta el final. Seguidamente, se calcula el nivel de estos dos regímenes obteniéndose el nivel de pieza y de fondo y, posteriormente, se calcula el umbral para definir el tamaño de la pieza en base al 30% de la distancia entre nivel de pieza y de fondo (Figura 4c). Finalmente, sobre el perfil normalizado de la reconstrucción, se define el tamaño reconstruido como la distancia en que el perfil supera el umbral (Figura 4d).

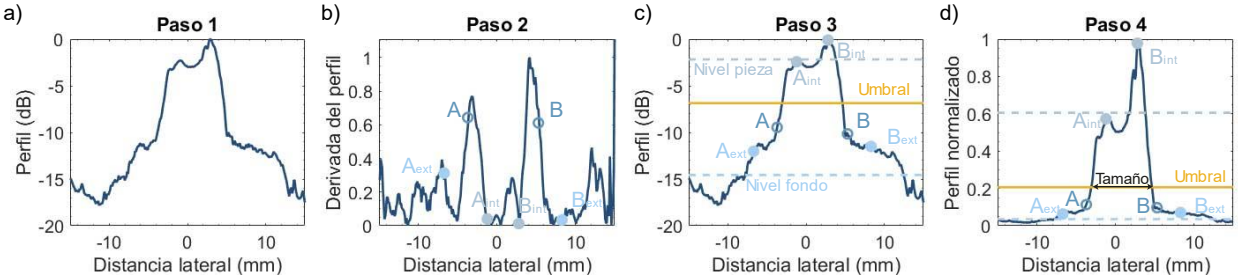


Figura 4. Método de postprocesado para determinar el tamaño de las fuentes.

3. RESULTADOS

3.1. Resolución

En la Tabla 1 y Tabla 2 se muestran los resultados de resolución lateral y axial respectivamente, obtenidos empíricamente aplicando el criterio de diferencias pico-valle mayores de 6 dB tanto con los datos de simulaciones numéricas como con los datos experimentales. Por otro lado, aplicando (1) y (2) se determinan las resoluciones teóricas, R_L = 0.21 mm y R_A = 0.23 mm.

Tabla 1. Resolución lateral numérica y experimental.

Lateral	DAS	DMAS	MV	MV-DMAS
Simulación numérica (mm)	0.45	0.38	0.45	0.36
Experimental (mm)	0.47	0.41	0.47	0.37

Tabla 2. Resolución axial numérica y experimental.

Axial	DAS	DMAS	MV	MV-DMAS
Simulación numérica (mm)	0.30	0.28	0.30	0.28
Experimental (mm)	0.40	0.38	0.40	0.32

Los resultados teóricos son inferiores a los numéricos y experimentales, posiblemente porque la teoría no está teniendo en cuenta ni el espaciado entre los elementos piezoeléctricos de la sonda ni la anchura de cada elemento. Además, los resultados empíricos muestran que el conformador de haz empleado afecta a la resolución global del sistema, lográndose mayores resoluciones tanto laterales como axiales con algoritmos más complejos.

3.2. Fidelidad en tamaño lateral

Las piezas empleadas tienen forma cuadrada, por tanto, las caras paralelas a la sonda sí se han podido reconstruir de forma estable y sí se puede hacer un análisis morfológico y de tamaño de las mismas. Las caras perpendiculares a la sonda no se pueden reconstruir con este tipo de sondas, por tanto, no se pueden analizar.

En la Figura 5 se muestran los tamaños obtenidos para cada una de las fuentes respecto al tamaño real conocido. Como referencia, se ha representado en negro el tamaño reconstruido ideal, es decir, el tamaño real de las fuentes. En línea azul continua se muestra el tamaño

reconstruido empleando los registros de las simulaciones numéricas, según el postprocesado descrito en la Figura 4. Alrededor de esta línea se ha representado el rango de precisión de la medida numérica en base a las resoluciones recogidas en la Tabla 1. Finalmente, los tamaños reconstruidos experimentalmente empleando las piezas impresas en 3D y el postprocesado descrito en la Figura 4 se han representado con marcadores circulares.

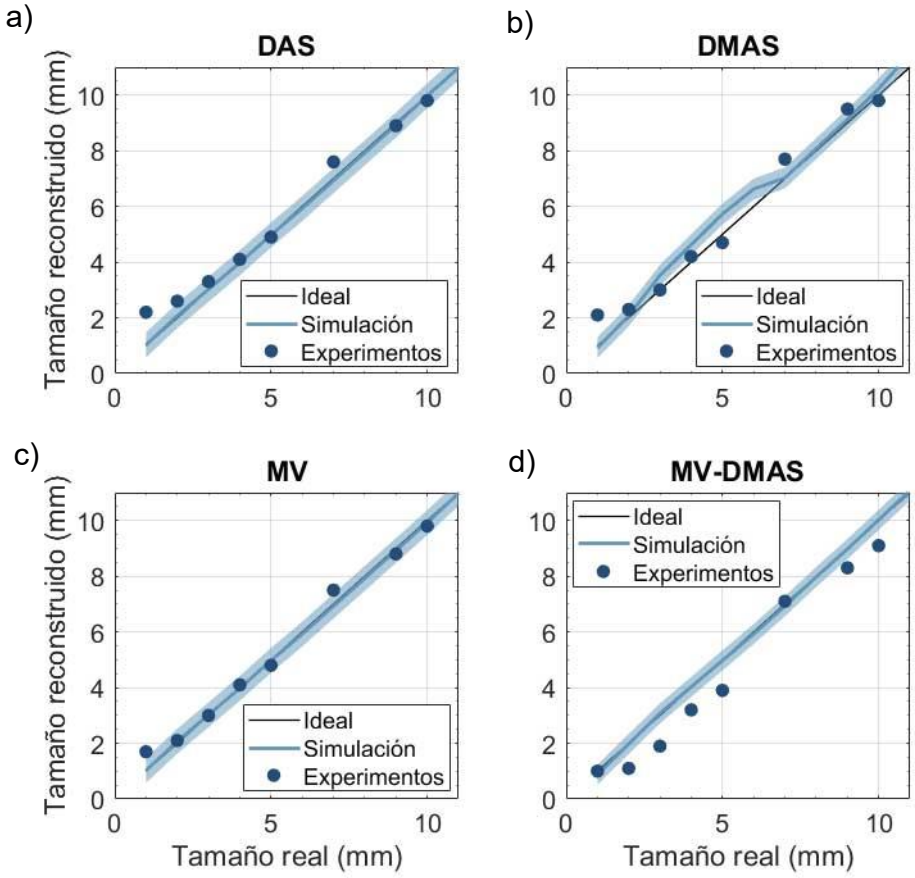


Figura 5. Tamaño real vs. tamaño reconstruido con datos numéricos y experimentales para los cuatro conformadores de haz implementados.

Las reconstrucciones empleando datos numéricos representan con bastante exactitud las dimensiones laterales de las piezas, de hecho, los resultados de simulación (línea azul oscuro) prácticamente se superponen al tamaño ideal (línea negra). Cabe destacar la desviación en DMAS entre los 2 y los 7 mm debidas a los prominentes lóbulos laterales asociados a esta técnica.

Respecto a los resultados experimentales, destaca la pieza de 7 mm que se ha reconstruido, para todos los conformadores, por encima de su tamaño real. Dado que este fenómeno ha ocurrido en los cuatro casos, es razonable pensar que esta desviación en tamaño proviene directamente de la adquisición de los datos. El fallo puede provenir de la colocación de la pieza, es posible que no estuviese colocada completamente paralela a la sonda y que, por tanto, la proyección aparente mayor tamaño.

Por otra parte, la primera pieza, de 1 mm de lado, también se ha reconstruido por encima de su tamaño en DAS, DMAS y MV. Esto puede deberse a que, para este caso, la resolución del sistema es próxima al tamaño de la pieza.

Finalmente, es substancialmente significativa la subestimación del tamaño en MV-DMAS, especialmente para las piezas más pequeñas. El perfil de las piezas reconstruidas con este conformador es especialmente abrupto, dado que obtiene grandes diferencias entre el nivel de pieza y de fondo gracias a la combinatoria propia del DMAS pero, además, debido a la

adaptabilidad de MV, minimiza los lóbulos laterales. Esto hace que se subestime el tamaño de las piezas en la mayoría de los casos.

4. CONCLUSIONES

En primer lugar, se concluye que los resultados numéricos y experimentales presentan un acuerdo razonable y, por tanto, que esta herramienta de simulación se puede emplear para estudios de fuentes con formas y tamaños que no se puedan fabricar para su estudio experimental. Los resultados de este estudio muestran cómo algoritmos complejos mejoran la resolución de los sistemas de tomografía fotoacústica, permitiendo distinguir fuentes cercanas e identificarlas como entidades independientes. Además, arrojan luz sobre la idoneidad de este tipo de algoritmos a la hora de ser empleados para determinar tamaños y morfología en imágenes fotoacústicas. La principal restricción de las sondas lineales es su reducido espectro angular, que limita los planos en que se puede hacer una reconstrucción estable. Ningún algoritmo puede reconstruir las caras contenidas en planos de los que no se están registrando sus componentes angulares; no obstante, en las caras pertenecientes a planos de reconstrucción estable sí se puede hacer, y se ha hecho, un análisis de forma y tamaño. Los resultados de este análisis muestran que el DMAS puede sobreestimar el tamaño de los objetos al confundir la señal de fuente con sus lóbulos laterales, MV ajusta con buena precisión el tamaño lateral de los objetos, y MV-DMAS podría subestimar el tamaño de los objetos con el criterio definido en este estudio para determinarlo. Por tanto, es importante considerar las características del conformador que se vaya a utilizar para definir el criterio que determinará el tamaño lateral de los objetos.

En la práctica médica, si se desea obtener imágenes tumorales para estudiar tamaño, morfología, virulencia etc., sería recomendable emplear técnicas básicas que aseguren que no se está subestimando su volumen y agresividad. Sin embargo, existen técnicas de imagen avanzadas que mejoran la resolución de la imagen y, por tanto, aportarían información sobre si se trata de estructuras con varios focos de actividad, si la actividad está homogéneamente repartida o si hay diferentes núcleos de actividad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el soporte económico proporcionado por la Generalitat Valenciana a través de los programas Prometeo CIPROM/2021/003 y Equipamiento e Infraestructuras FEDER 2021-22 IDIFEDER/2021/004, y a l'Agència Valenciana de la Innovació INNVA2/2022/11.

REFERENCIAS

[1] A. Graham Bell, "On the Production and Reproduction of Sound by Light," *Proc. Am. Assoc. Adv. Sci.*, vol. 29, pp. 115–136, 1881.

[2] R. A. Kruger, P. Liu, Y. "Richard" Fang, and C. R. Appledorn, "Photoacoustic ultrasound (PAUS)—Reconstruction tomography," *Med Phys*, vol. 22, pp. 1605–1609, 1995.

[3] Y. Matsumoto *et al.*, "Label-free photoacoustic imaging of human palmar vessels: A structural morphological analysis," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-19161-z.

[4] Y. Lao, D. Xing, S. Yang, and L. Xiang, "Noninvasive photoacoustic imaging of the developing vasculature during early tumor growth," *Phys Med Biol*, vol. 53, no. 15, pp. 4203–4212, Aug. 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/15/013.

[5] M. Toi *et al.*, "Visualization of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array," *Sci Rep*, vol. 7, Feb. 2017, doi: 10.1038/srep41970.

[6] X. H. Zhang *et al.*, "Photothermal-Promoted Morphology Transformation in Vivo Monitored by Photoacoustic Imaging," *Nano Lett*, vol. 20, no. 2, pp. 1286–1295, Feb. 2020, doi: 10.1021/acs.nanolett.9b04752.

[7] P. Beard, "Biomedical photoacoustic imaging," *Interface Focus*, vol. 1, no. 4. Royal Society, pp. 602–631, 2011. doi: 10.1098/rsfs.2011.0028.

[8] C. Tian, M. Pei, K. Shen, S. Liu, Z. Hu, and T. Feng, "Impact of System Factors on the Performance of Photoacoustic Tomography Scanners," *Phys Rev Appl*, vol. 13, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1103/PhysRevApplied.13.014001.

[9] Y. Xu, L. v. Wang, G. Ambartsoumian, and P. Kuchment, "Reconstructions in limited-view thermoacoustic tomography," *Med Phys*, vol. 31, no. 4, pp. 724–733, 2004, doi: 10.1118/1.1644531.

[10] M. Mozaffarzadeh, A. Mahloojifar, M. Orooji, K. Kratkiewicz, S. Adabi, and M. Nasiriavanaki, "Linear-array photoacoustic imaging using minimum variance-based delay multiply and sum adaptive beamforming algorithm," *J Biomed Opt*, 2018, doi: 10.1117/1.JBO.23.2.026002.

[11] G. Matrone, A. S. Savoia, G. Caliano, and G. Magenes, "The delay multiply and sum beamforming algorithm in ultrasound B-mode medical imaging," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 34, no. 4, pp. 940–949, Apr. 2015, doi: 10.1109/TMI.2014.2371235.

[12] L. Zeng, G. Liu, D. Yang, and X. Ji, "3D-visual laser-diode-based photoacoustic imaging," *Opt Express*, vol. 20(2), pp. 1237–1246, 2012.

[13] L. Zeng, G. Liu, D. Yang, and X. Ji, "Portable optical-resolution photoacoustic microscopy with a pulsed laser diode excitation," *Appl Phys Lett*, vol. 102, no. 5, Feb. 2013, doi: 10.1063/1.4791566.

[14] V. Perrot, M. Polichetti, F. Varray, and D. Garcia, "So you think you can DAS? A viewpoint on delay-and-sum beamforming," *Ultrasonics*, vol. 111, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ultras.2020.106309.

[15] T. Kirchner, F. Sattler, J. Gröhl, and L. Maier-Hein, "Signed real-time delay multiply and sum beamforming for multispectral photoacoustic imaging," *J Imaging*, vol. 4, no. 10, Oct. 2018, doi: 10.3390/jimaging4100121.

[16] B. M. Asl and A. Mahloojifar, "Minimum variance beamforming combined with adaptive coherence weighting applied to medical ultrasound imaging," *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 56, no. 9, pp. 1923–1931, Sep. 2009, doi: 10.1109/TUFFC.2009.1268.

[17] J. Yao and L. v. Wang, "Photoacoustic microscopy," *Laser Photon Rev*, vol. 7, no. 5, pp. 758–778, Sep. 2013, doi: 10.1002/lpor.201200060.