

# 전형적인 진단용 초음파에 의해 초음파 조영제에서 방사하는 하모닉 성분의 크기

최민주<sup>1,2</sup>, 강관석<sup>2</sup>, 팽동국<sup>2</sup>, 임성민<sup>3</sup>

제주대학교 의과대학 의학과<sup>1</sup>, 의공학협동과정<sup>2</sup>, (주)휴먼스캔<sup>3</sup>

## Harmonic generation emitted from ultrasonic contrast agent in response to a typical diagnostic ultrasound

<sup>1,2</sup>M J Choi, <sup>2</sup>K S Kang, <sup>2</sup>D G Paeng and <sup>3</sup>S M Rhim

<sup>2</sup>Department of Medicine, <sup>2</sup>Interdisciplinary Postgraduate Program in Biomedical Engineering, Cheju National University, <sup>3</sup>HumanScan Ltd

### 요약

하모닉 영상은 초음파의 비선형 전파 과정에서 발생된 하모닉 성분을 영상화 한다. 하모닉 영상은 초음파에 비선형적으로 반응하는 초음파 조영제를 사용하여 하모닉 성분의 발생을 최대화 하고 있다. 일반적으로 현재 임상적으로 사용되는 하모닉 영상은 2차 고주파 성분을 사용한 것을 의미한다. 2차 하모닉 영상은 주파수의 상승으로 공간 분해능이 향상된다. 초음파 조영제를 이용하는 경우 서브 하모닉, 울트라 하모닉의 발생도 유의할 것으로 기대되지만 이에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 서브 하모닉은 상대적으로 2차 하모닉보다 전파 과정에서 감쇠 효과가 작기 때문에 심부의 영상에 유리하다. 서브 하모닉 및 울트라 하모닉 성분 검출은 초음파 변환기의 대역폭에 대한 제한을 2차 하모닉에 비해 상대적으로 덜 받는다. 본 연구에서는 진단용 초음파에 의해 초음파 조영제에서 방사하는 하모닉 성분의 크기를 시뮬레이션 하였다. 수치 해석은 Gilmore Equation을 이용하였으며, 초음파 조영제의 탄성 효과는 무시하였다. 초음파 조영제의 크기와 초음파의 MI에 따라 하모닉 성분의 크기를 정량적으로 비교하고, 서브 및 울트라 하모닉 영상의 구현에 대해 토의하였다.

### 1. 서론

하모닉 영상은 초음파가 조직 내 전파하면서 발생된 하모닉 성분을 영상화 한 것이다 (Choi 2000a). 기존의 초음파 영상에 비해 하모닉 영상은 해상도, 선명도 개선 효과가 현저하고, 변환기 부근의 artefacts도 거의 발생하지 않는다 (Choi 2003). 하모닉 영상에 대한 임상적인 유용성은 이미 많은 연구자들에 의해 확인되고 있으며 곧 보편적인 진단용 영상으로 처방될 것으로 보인다 (Kim et al 2000, Frinking et al 2000). 초음파

조영제 (ultrasound Contrast Agent: UCA)는 초음파에 비선형적으로 반응하여 강한 하모닉을 생성하기 때문에 하모닉 영상을 크게 개선할 수 있다 (Choi 2000b). 최근에 출시되는 대부분의 초음파 영상기는 하모닉 영상이 가능하도록 되어있다.

하모닉 영상은 통상적으로 2nd-harmonic 성분을 이용한다. 최근에는 sub-harmonic 영상을 이용하는 하모닉 영상에 대한 관심이 높아지고 있다 (Shanker 1998). Sub-harmonic은 상대적으로 전파 과정에서 감쇠가 작기 때문에 심부 영상에 유리하다. Ultra-harmonic 역시 아직 영상 변수로 사용되고 있지 않지만, 특정한 조건에서는 2nd-harmonic 성분보다 유리한 영상 변수로 활용될 가능성을 배재할 수 없다.

UCA에 기반을 둔 하모닉 영상이 본격적으로 임상에 사용되기 시작하는 시점에서, 아직까지 2nd-harmonic 이외의 harmonic 성분에 대한 체계적인 연구 결과가 보고 되지 않고 있다. 본 연구에서는 전형적인 초음파에 반응하는 UCA가 방출하는 각종 하모닉 성분에 대해 고찰하고자 한다. 즉, 진단용 초음파가 조사된 UCA에서 방출하는 sub-, fundamental, ultra-, 2nd-harmonic band의 파워를 UCA의 크기와 초음파의 MI 값을 변화하면서 관찰하였다.

### 2. 연구 방법 및 내용

**비선형 기포 반응 모델:** 본 연구에서는 UCA의 비선형 반응을 수치 해석하기 위해 아래의 식으로 표현되는 Gilmore Equation을 사용하였다 (Akulichev 1971).

$$(1) \quad \frac{dU}{dt} = \frac{1}{R \left(1 - \frac{U}{C}\right)} \left[ H \left(1 + \frac{U}{C}\right) - \frac{3}{2} \left(1 - \frac{U}{3C}\right) U^2 \right] + \frac{1}{C} \frac{dH}{dt}$$

여기서  $U (=dR/dt)$ 는 기포 막의 운동 속도,  $R$ 은 기포의

반경, C는 기포 막에서 초음파의 전파 속도, t는 시간, H는 기포 막에서 유체의 엔탈피이다. 엔탈피는

$H = \int_{P_0}^{P(t)} dp/\rho$ 로부터 계산할 수 있으며,  $P_{\infty}(=P_0+p(t))$ 는 기포로부터 멀리 떨어진 위치에서 유체의 압력으로 시간에 따라 변화하는 초음파 압력 p(.)에 외부 대기압  $P_0$ 를 더한 값이다. P(R)은 기포 막에서 압력이며

$P(R) = P_g - \frac{2\sigma}{R} - 4\mu \frac{U}{R}$ 로부터 구할 수 있다.  $P_g$ 는 기포 내의 가스 압력,  $\sigma$ 는 유체의 표면 장력,  $\mu$  유체의 전단 점성 계수이다. 기포 내의 가스 압력  $P_g$ 를 계산하기 위해 가스를 이상 기체로 간주하고 Polytropic Gas Law (index  $\gamma$ )를 적용하였다. p는 f-체의 압력,  $\rho$ 는 유체의 밀도이다. 본 연구에서는 압축성 유체의 압력-밀도 관계를 기술하는 Tait Equation,  $p = X(\rho/\rho_0)^m - Y$  (where m is the power index, X and Y are constants, and  $\rho_0$  is the fluid density at  $P_0$ )을 이용하여 유도된 아래의 식 (2), (3)로부터 C와 H를 계산하였다 (Choi 1999).

$$(2) \quad C = (c_0^2 + (m-1)H)^{1/2}$$

$$(3) \quad H = \frac{m}{m-1} \frac{X^{1/m}}{\rho_0} \left( (P(R) + Y)^{(m-1)/m} - (P_{\infty}(t) + Y)^{(m-1)/m} \right)$$

여기서  $c_0$ 는 유체를 통과하는 초음파 전파 속도이다.

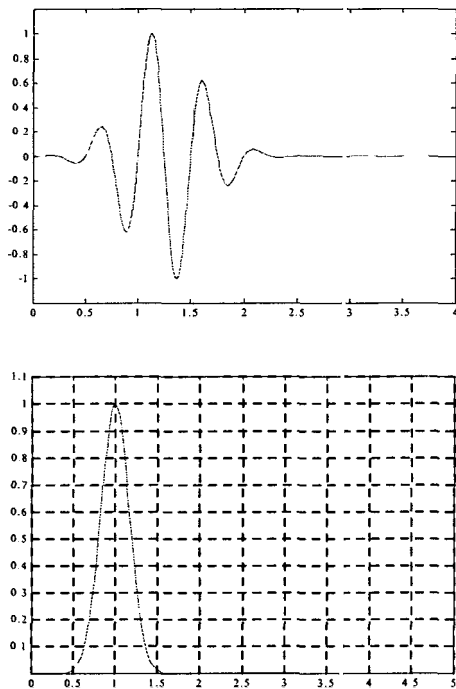


Figure 1. Typical 2 MHz diagnostic ultrasound. upper: pressure time history, lower: power spectrum

**진단용 초음파:** 전형적인 진단용 초음파 파형은 gaussian enveloped sinusoidal pulse로 묘사되고, 식 (4)와 같이 모델링 할 수 있다 (Ayme 1988).

$$(4) \quad p(t) = A \cdot \sin(2\pi f_0 t) \cdot \exp\{-Q^2(t-t_0)^2\}$$

여기서 A = amplitude correction factor,  $f_0$  = frequency (Hz), Q = parameter fixing the width of the pulse (=2/width),  $t_0$  = delay to locate the center of the pulse. 그림 1은 식(4)를 사용하여 구현한 2 MHz 초음파 파형이다 ( $f_0=2E6$ ,  $Q=2/1E-6$ ,  $t_0=2.5/f_0$ ). 의료용 초음파의 크기는 보통 최대 압력을 MPa 단위로 표기하지만, cavitation과 관련하여 초음파의 에너지는 Apfel and Holland (1991)가 제안한 MI 값으로 종종 표기한다. 그림 2는 그림 1에서 도식한 초음파에 대해 최대 압력의 변화에 따른 MI 값의 변화를 도시하고 있다.

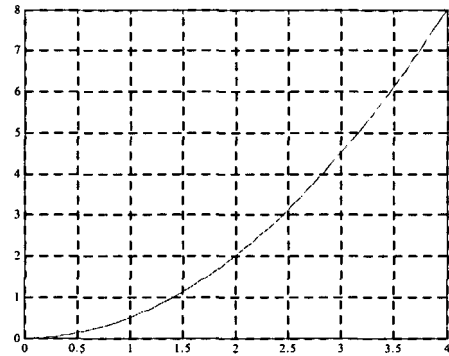


Figure 2. Mechanical index against ultrasonic peak pressure (vertical axis: pressure 1MPa/Div, horizontal: MI 0.5/Div)

**초음파 조영제 (Ultrasound Contrast Agent: UCA):** 초음파 영상의 선명도를 개선하기 위해, 엑스선 영상처럼, UCA를 사용할 수 있다. 의학적으로 사용하는 UCA는 물리적으로, 1-10  $\mu m$ 의 크기를 가지는 기포 군으로 묘사할 수 있다 (Goldberg 1997). UCA의 초음파 영상의 개선 효과는 increased scattering, harmonic generation, (violent) collapse 등에 근거한다 (Choi 2000b, Choi 2003). UCA의 공진 주파수는 하모닉 생성에 주요한 변수이며 다음 식 (5)로 구할 수 있다 (Leighton 1994).

$$(5) \quad f_r = \frac{1}{2\pi} \frac{1}{R_0} \sqrt{\frac{1}{\rho} \left( 3\eta \left( P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{2\sigma}{R_0} \right)}$$

그림 3은 물 속의 공기 기포로 가정한 UCA 크기에 따른 공진 주파수 값을 도시하고 있다 ( $\rho=1000kg/m^3$ ,  $P_0=1.0133E5 Pa$ ,  $\gamma=4/3$ ,  $\sigma=7.2E2N/m$ ). 그림에서 보여 주듯이 2MHz 초음파에 대해서 2  $\mu m$  반경을 가지는 UCA가 공진한다.

**시뮬레이션:** 본 연구에서는 UCA의 물리적인 특성이 물 속의 공기 기포와 같은 것을 간주하고, 식 (4)에서 정의된 2 MHz 초음파에 반응하는 UCA의 동적 반응을 식(1)을 이용하여 수치 해석하였다 (Choi 1999). 초음파의 크기는 MI의 값이 0.125 - 8 사이를 변화하도록 하였고, UCA의 반경 ( $R_0$ )은 1 - 9  $\mu\text{m}$  범위에 대해 시뮬레이션 하였다. 계산에서 사용된 Gilmore Model의 물리적인 상수 값은 다음과 같다.  $\rho=1000(\text{kg/m}^3)$ ,  $\sigma=0.0725(\text{N/m})$ ,  $\mu=0.001(\text{kg/m/s})$ ,  $c_0=1500(\text{m/s})$ ,  $n=7$ ,  $X=3.04 \times 10^8(\text{Pa})$ ,  $Y=3.039 \times 10^8(\text{Pa})$ , Polytropic Gas Exponent  $\gamma=1.4$ ,  $T_0=293(\text{K})$ ,  $P_0=10^5(\text{Pa})$ .

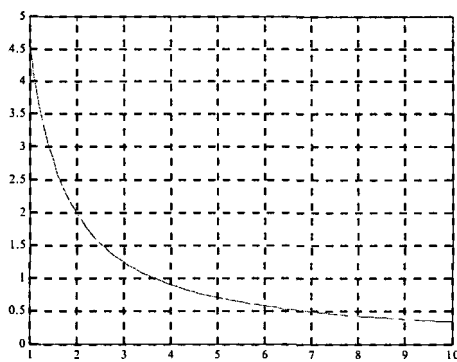
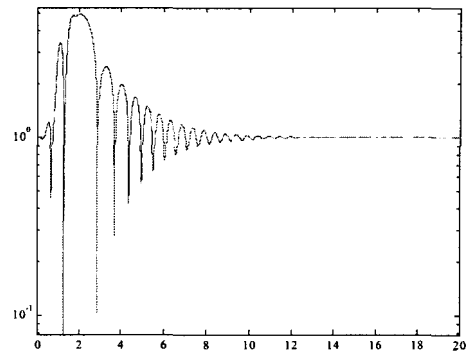


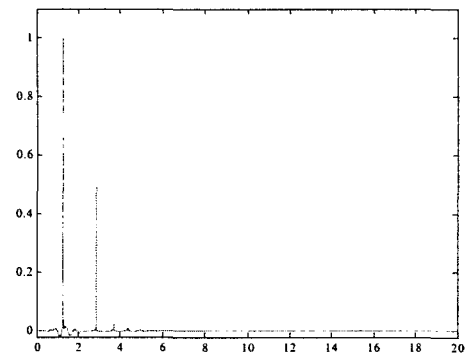
Figure 3. Resonant frequency (vertical) as a function of the bubble radius (horizontal), for air bubbles in water.

### 3. 결과

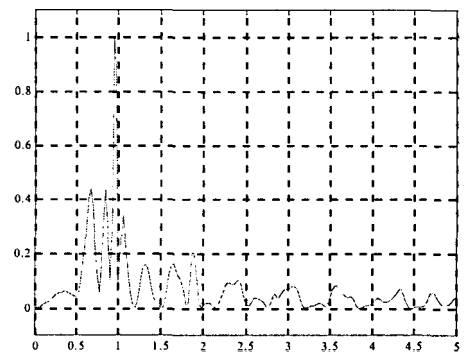
Gilmore Model을 이용하여 예측한 진단용 초음파에 비선형적으로 반응하는 UCA가 그림 4에 도시되어 있다. 그림 4는 기포의 크기가 2  $\mu\text{m}$  이며, 초음파 MI가 1 인 경우이다. 그림 4a는 기포 반경의 변화를 시간에 따라 보여 주고 있다. 기포는 초기 반경 보다 최대 5 배가량 확장하고, 최소 0.07배 까지 감소하고 있다. 기포를 가진하는 초음파는 3초 이내에 소멸하지만 기포의 동적 반응은 10초 이상 지속하고 있다. 그림 4b는 기포 운동으로 인해 발생된 acoustic emission (pressure wave)을 기포 중심에서 1 mm 떨어진 거리에서 계산 한 결과를 도시하고 있다. 시각적으로 강한 충격파가 1.2  $\mu\text{s}$ 와 3  $\mu\text{s}$  부근에서 발생하고 있다. 이는 그림 4a에서 볼 수 있듯이 기포가 강하게 collapse 하는 시점에서 발생하는 충격파임을 보여주고 있다. 그림 4c는 그림 4b에서 도시하고 있는 기포에서 방출한 압력파의 파워 스펙트럼을 보여 주고 있다. 초음파 파워는 기본 주파수 (fundamental frequency) 부근에서 최대값을 보이고 있지만, 서브 하모닉 (sub-harmonic) 부근에서 에너지가 풍부하게 존재하고 있음을 보여 준다. 반면 울트라 하모닉 (ultra-harmonic), 2배 고주파 (2nd-harmonic)에서는 상대적으로 파워가 약하게 분포하고 있다.



(a)



(b)

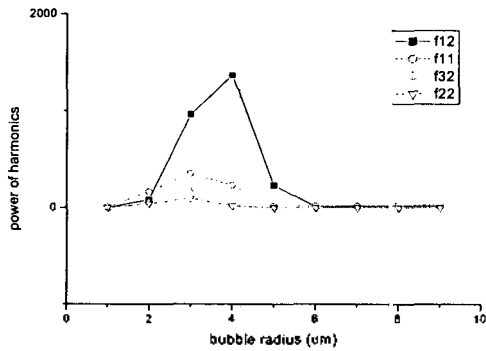


(c)

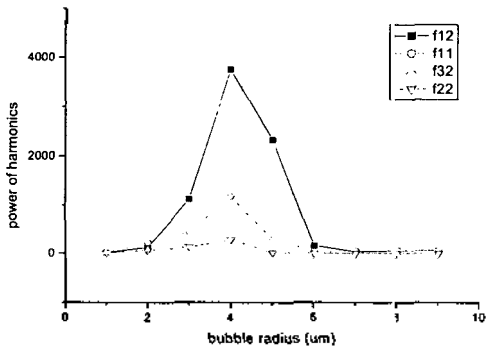
Figure 4. Typical bubble ( $R_0=2\mu\text{m}$ ) response to a diagnostic ultrasound of  $MI=1$ . (a)  $R/R_0$  (vertical) against time in  $\mu\text{s}$  (horizontal), (b) pressure at the 1 mm from the centre of the bubble (vertical) against time in  $\mu\text{s}$  (horizontal). (c) normalized power against frequency in MHz

UCA의 크기에 따른 각종 하모닉 밴드의 크기는 그림 5에서 보여주고 있다. 그림 5에서는 MI의 값 0.25,

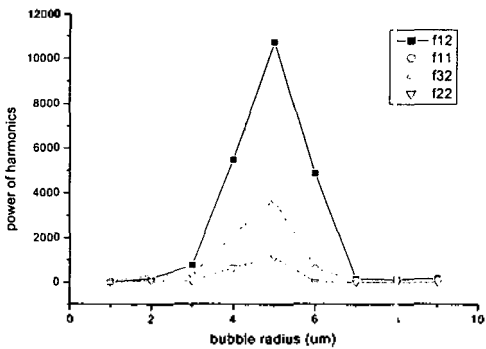
0.5, 1, 2에 대해 도시하고 있다. 그림에서 보듯이 모든 MI 값에 대해 서브 하모닉 밴드의 파워가 다른 하모닉에 비해 압도적으로 크게 나타났다. 각 하모닉 밴드의 파워는 특정한 UCA의 크기에서는 최대가 되고 양 방향으로 감소하는 경향을 보이고 있다. 최대값을 가지는 UCA의 반경에서 파워의 크기는 sub-harmonic, fundamental, ultra-harmonic, 2nd-harmonic band 순으로 나타났다. 초음파의 MI 값이 증가함에 따라 최대 파워를 가지는 UCA 크기는 상승하는 것으로 나타났다.



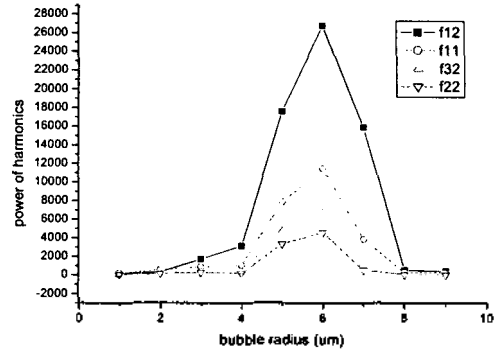
(a)



(b)



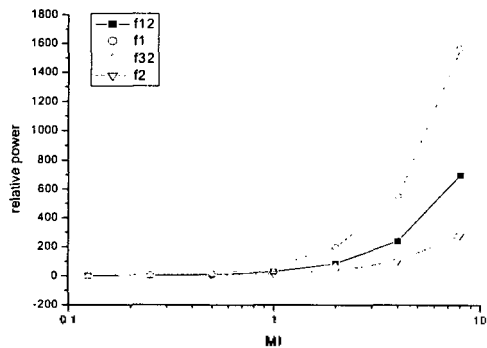
(c)



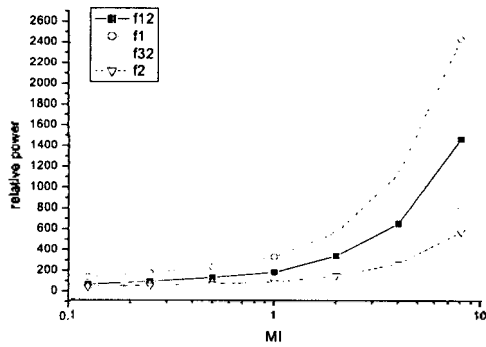
(d)

Figure 5. Power of harmonic band against bubble radius. (a) MI=0.25, (b) MI=0.5, (c) MI=1, (d) MI=2

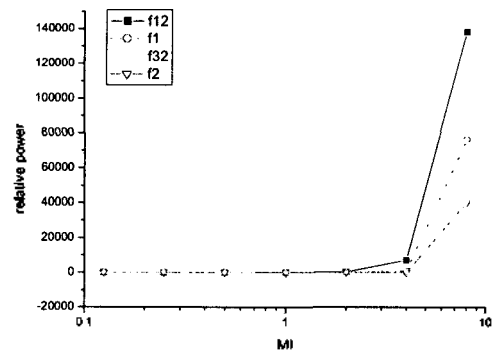
특정한 크기를 가지는 UCA에 대해, 초음파의 MI 값의 변화에 따른 각 하모닉 밴드의 파워는 그림 6에서 도시하고 있다. 일반적으로 MI 값이 상승하면 하모닉 밴드의 파워가 상승하는 것으로 나타났다. 그러나 특이하게, UCA 크기가 3 μm인 경우에는 MI가 4 보다 클 경우 하모닉 밴드 파워가 오히려 감소하는 것으로 나타났다. UCA의 크기가 공진 반경보다 작은 경우, 즉, 2 μm 보다 작은 경우, fundamental band 파워가 sub-harmonic band 보다 크게 나타났다. 그러나 UCA가 공진 반경보다 크게 되면 sub-harmonic의 파워가 커지는 것으로 나타났다. 모든 경우에 대해, 최소한 본 연구에서 고려한 UCA 반경의 범위 (1 - 9 μm)에서는, ultra-harmonic band는 2nd-harmonic band 보다 높은 파워 값을 보이고 있는 것으로 나타났다. 즉, 하모닉 영상에서 주로 사용하는 2nd-harmonic 성분의 파워가 가장 작게 나타났다.



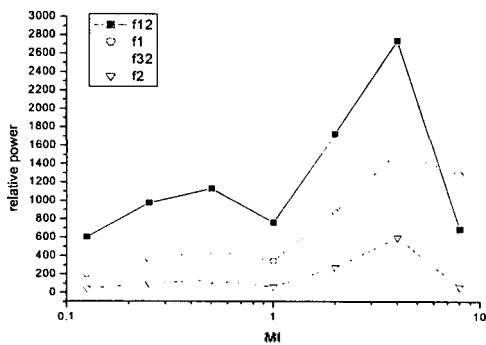
(a)



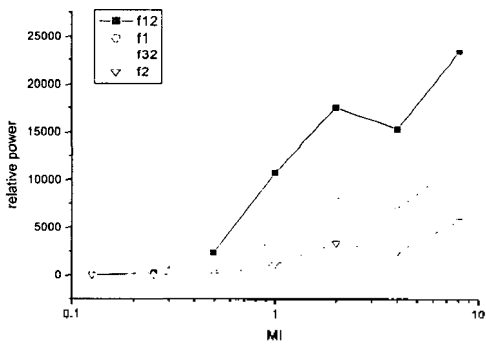
(b)



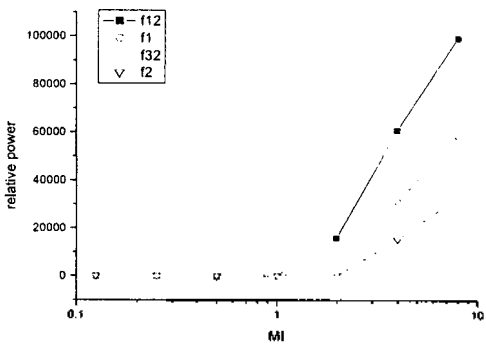
(f)



(c)



(d)



(e)

Figure 6. Power of harmonic band against MI. (a)  $R_o=1\mu m$ , (b)  $R_o=2\mu m$ , (c)  $R_o=3\mu m$ , (d)  $R_o=5\mu m$ , (e)  $R_o=7\mu m$ , (f)  $R_o=9\mu m$

#### 4. 토의

본 연구에서는 물 속의 공기 기포를 UCA로 간주하여 수치 연산을 수행하였다. UCA는 공기 기포와는 다른 많은 특성을 가진다. 특히 기포 벽 탄성 특성을 보유하고 있다. 따라서 기포 벽의 탄성을 포함한 UCA의 물리적인 특성을 고려할 경우 좀더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 예상된다. 그러나 기본적으로 기포를 가정한 본 결과 크게 다르지 않을 것으로 기대된다. 일반적으로 UCA의 공진 주파수는 공기 기포인 경우 보다 약간 상승하는 것으로 알려져 있다 (Church 1995).

시뮬레이션에서 사용한 전형적인 진단용 초음파 (그림 1)는 MI값이 상승하면 비선형 전파로 인해 파형이 왜곡된다. 즉 2 MHz 성분 이외의 harmonic 성분이 포함되고, 또 회절 및 집속 효과에 의해 파형은 비 대칭형으로 바뀌게 된다 (Ayme 1988). 이로 인한 기포의 반응을 관찰하면 초음파의 압력이 높은 경우 좀더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 예상된다.

UCA는 일종의 기포 군을 형성한다. 본 연구에서는 단일 UCA에 대해서 고려하였다. 일반적으로 기포군을 모델링 하는 것을 매우 어렵기 때문에 단일 기포에 대한 특성으로부터 기포군의 반응을 추측한다. 본 연구에서 얻은 결과는 향후 실제로 임상적으로 사용하는 UCA를 이용하여 실험적으로 평가할 예정이다.

#### 5. 결론

본 연구에서는 전형적인 진단용 초음파에 비선형적으로 반응하는 UCA에 대해 고찰하였다. UCA에서 방출하는 비선형 하모닉 밴드 파워의 크기는 예상과는 달리 공진 반경 보다 클 경우 서브 하모닉이 기본 주파수 보다 압도적으로 크게 나타났다. 특히 하모닉 영상에서 주로 사용하는 2nd-harmonic band의 파워는 ultra-harmonic band에서 보다 낮게 나타났다.

본 연구는 2nd-harmonic을 사용하는 기존의 하모닉 영상이 최적화 되지 않은 상태에서 영상을 얻고 있을 가능성을 언급하며, 그동안 상대적으로 관심을 두지 않던 sub-harmonic 및 ultra-harmonic에 기반을 둔 하모닉 영상을 제안하는 학술적 근거를 제시한다.

본 연구의 저자들은 하모닉 영상을 위한 별도의 초음파 변환 소자를 장착한 전용 프로브의 개발이 진행되고 있으며 (Choi 2004), 기본 주파수 초음파 영상, 하모닉 및 서브/울트라 하모닉 영상을 동시에 실시간으로 관찰할 수 있을 것으로 기대된다.

[본 연구는 산업기술부 산업기술개발사업(공통핵심기술개발사업) 연구비의 지원으로 수행되었습니다.]

### 참고 문헌

Akulichev V A (1971). Pulsations of cavitation voids. in: L D Rozenberg ed. High-Intensity Ultrasound Fields, Plenum, New York

Apful R E and Holland C K (1991). Gauging the likelihood of cavitation from short pulse low duty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 17(2), 179-185.

Ayme E J. (1988). Transient cavitation induced by high amplitude diagnostic ultrasound, PhD Thesis, University of Rochester, New York, USA,

Choi M J (2004). Exclusive ultrasonic probe for multi harmonic imaging (patent in prep).

Choi M J. (2003). Physical principles of harmonic imaging. *대한초음파의학회 논문집*, 34, 291-305

Choi M J (2000a). Principles of the diagnostic uses of ultrasound and their clinical utilities. *Journal of the Korean Society for Noise & Vibration Engineering*. 10(4), 729-742.

Choi M J (2000b). Application of ultrasound in Medicine: Therapeutic ultrasound and ultrasound contrast agent. *Journal of the Korean Society for Noise & Vibration Engineering*. 10(4), 743-759.

Choi M. J. (1999). Cavitation suppression effects by the modification of the spectral characteristic of high intensity focused ultrasound. *Journal of the Acoustical Society of Korea*, 18(5), 68-77.

Church C C. (1995). The effects of an elastic solid surface layer on the radial pulsation of gas bubbles. *J*

*Acoust. Soc. Am.*, 97(3), 1510-1521.

Frinking P J A, Bouakaz A, Kirkhorn J, Cate F J T and Jong N (2000). Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods. *Ultrasound in Medicine & Biology* 26(6), 65-975.

Goldberg B B (1997). *Ultrasound Contrast Agent*. Mosby: St Louis, USA

Leighton T G. (1994). *The acoustic bubble*. Academic Press: London.

Kim et al (2000). Improved imaging of hepatic metastases with delayed pulse inversion harmonic imaging using a contrast agent SH U 508A: preliminary study. *UMB26(9)*, 1439-1444

Shankar P M, Krishna P D and Newhouse V L (1998). Advantages of subharmonic over second harmonic backscatter for contrast-to-tissue echo enhancement. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 24(3), 395-399.