

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.12.003

专题:数字诊疗装备研发

双稳态超声可视化引导技术助力神经外科精准医疗

孙长河^{1,2,3}, 姜森林^{1,2,3}, 刘玉菲^{1,2,3}

1.重庆大学光电工程学院,重庆 400044;2.重庆大学新型微纳器件与系统技术国家重点学科实验室,重庆 400044;3.重庆大学光电技术及系统教育部重点实验室,重庆 400044

【摘要】神经系统疾病逐渐成为危害人体健康的重要疾病之一。神经组织的高精度实时成像及可视化引导,将为神经系统疾病的早期诊断及术中的精准治疗提供重要的安全保障。本文简介了国内外超声成像技术与电容式超声换能器(cMUT)的研究进展,提出将实时超声成像cMUT阵列器件与神经微电极阵列单片集成的技术方案。采用双稳态超声共振模式,cMUT阵列器件可实现低频与高频共振间的模式切换,进而兼顾超声可视化检测深度和成像分辨率,实现对神经损伤、神经卡压及神经肿瘤等神经系统疾病修复与复位的可视化引导。

【关键词】超声成像;电容式超声换能器;神经微电极;精准医疗

【中图分类号】R445-1;R651

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1199-05

Bi-stable ultrasound imaging visual guidance assisting precise medical treatment of neurosurgery

SUN Changhe^{1,2,3}, JIANG Senlin^{1,2,3}, LIU Yufei^{1,2,3}

1. College of Optoelectronic Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China; 2. National Key Laboratory of Fundamental Science of Micro/Nano-Device and System Technology, Chongqing University, Chongqing 400044, China; 3. Key Laboratory of Optoelectronic Technology & Systems (Chongqing University), Ministry of Education, Chongqing 400044, China

Abstract: Nervous system disease has become one of the major diseases that do harm to human health. High precision real-time imaging and visualization of nerve tissue provide a higher possibility for the early diagnosis of nervous system disease and precision treatment. The developments of ultrasonic imaging technology and capacitive micromachined ultrasonic transducers (cMUT) were summarized in the paper. The technology of the integration of real-time ultrasound imaging cMUT array device and neural microelectrode array was proposed. Based on the bi-stable ultrasound resonance, cMUT array device can switch between low- frequency mode and high- frequency mode, and enhance visual inspection depth and imaging resolution, offering the real-time visual guidance for the recovery and restoration of neural injury, neural compression, neural tumour and other neurological diseases.

Keywords: ultrasound imaging; capacitive micromachined ultrasonic transducers; neural microelectrode; precision medicine

前言

神经电极通常通过电流脉冲刺激作用于靶点神经,用于记录神经电生理信号及实施神经传输信号干预,进而实现神经修复/复位,实现麻醉、神经阻滞

及促进神经再生等临床治疗的目的。神经微电极技术能够治疗传统药物或手术无法治愈的神经损伤性疾病,为大脑中枢神经系统工作机制的研究、神经康复和脑机接口功能的实现提供有力支撑。随着器件的小型化和高可靠性发展,针对神经系统疾病的微创手术与精准治疗逐步被推广向临床应用。微机电系统(Microelectromechanical Systems, MEMS)技术是实现器件小型化、集成化、复合功能化的重要途径之一,成为神经微电极阵列器件的实现方法之一。同样基于MEMS先进制造与集成技术,电容式超声换能器(capacitive Micromachined Ultrasonic Trans-

【收稿日期】2016-11-28

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0101100)

【作者简介】孙长河,博士研究生,研究方向:仪器科学与技术,E-mail: sunchh@cqu.edu.cn;姜森林,博士,讲师、硕士生导师,研究方向:电子科学与技术,E-mail: jiangsenlin@cqu.edu.cn

【通信作者】刘玉菲,博士,教授,博士生导师,研究方向:仪器科学与技术,E-mail: Yufei.Liu@cqu.edu.cn

ducers, cMUT)阵列器件实现了超声实时成像器件的小型化和多功能化,使得实时超声可视化引导神经外科微创手术精准治疗成为可能。重庆大学刘玉菲教授团队的《新型cMUT-MEMS神经实时成像与修复/复位前沿技术研究》(国家重点研发计划2016YFC0101100),通过先进亚微米光刻技术和先进通孔引线集成技术,将高分辨率cMUT阵列器件与MEMS神经微电极阵列器件实现单片集成,针对缺陷或受压迫神经的修复/复位精准治疗手术实现实时超声可视化引导。同时,该技术将更广泛地服务于脑科学探索、神经系统复杂结构、特性和功能性研究及神经外科领域临床应用等。

1 超声成像技术与超声换能器

超声成像在20世纪70年代初期便已被用于人体软组织成像,借鉴于雷达与声呐方面的技术,最初是呈现一维的静态图像。随着技术的进步,逐渐发展为实时动态扫描二维成像和现在的实时3D超声成像技术。3D超声成像的概念最先在1961年由Baun和Greewood^[1]提出,但是直到20世纪90年代中期才逐渐发展成熟。2003年,De Vore等^[2]首次提出了4D超声[实时3D超声(Real-Time Three-Dimensional Ultrasound)]成像方法,通过对3D重建图像的平行计算,连续获取观察目标不同部位的动态立体图像。随后,超声成像技术的发展主要体现为多普勒超声成像、3D/4D超声成像等基本成像技术^[3]与谐波超声成像^[4]、弹性超声成像、编码激励成像、介入性超声成像、造影剂超声成像、全息超声成像、光声/热声成像^[5]、血管内超声成像^[6]、分子超声成像^[7]、多模态超声成像等技术相互融合的成像技术。

国内超声成像技术的研究自21世纪逐渐展开,近年来,国内众多科研机构,如上海交通大学、复旦大学、香港大学、中国科学院、南京大学、重庆医科大学等对超声成像技术展开了较深入的研究。2012年香港理工大学的Qiu等^[8]对高频(>20 MHz)超声成像系统的多功能、可重组脉冲发生器进行了相关调研与研究,该脉冲发生器可用于B型超声、多普勒测量、编码激励成像等产生任意的高压脉冲,此后,他还提出了一种用于血管内超声的实时双通道双频成像方法^[9],中心频率分别为36 MHz和78 MHz,轴向分辨率为78 μm ,横向分辨率为132 μm 。2015年中国科学院深圳先进技术研究院的邱维宝和王丛知等^[10]提出了一种扫描模式2D剪切波成像(s2D-SWI)系统,可以获取组织弹性分布的二维定量图像。同年,华

中科技大学的孙世月等采用旋转切割的方法设计了一种2D环形阵列用于实时体积内镜超声成像,阵列环内径为3.5 mm,外径为5 mm,中心频率为3.5 MHz。2016年复旦大学的Guo等^[11]提出一种基于特征空间相干系数波束合成器用于超声谐波增强成像,可同时实现高分辨率与小目标良好的可见度。

虽然我国近年来众多机构已对超声成像技术有大量研究,逐渐与国际接轨,但是与美国、加拿大、德国、英国、法国等发达国家相比仍有差距,尤其是超声仪器及其相关新技术仍以进口引入为主,对于3D实时成像、数字成像等新技术的研究与相应超声仪器的自主研发亟待大力发展。

超声换能器是医学超声设备中不可或缺的核心器件,作用是完成超声波的发射与接收,其性能直接影响超声器件的应用范围与检测结果,在医学超声设备中,使用最为广泛的是压电式超声换能器^[12]。20世纪80年代末,随着MEMS微加工技术在超声换能器上的推广应用,压电式微加工超声换能器(piezoelectric Micromachined Ultrasonic Transducers, pMUT)逐渐成为国际研究的热点。随着应用范围的扩大以及社会需求的发展,压电式声传感器的缺陷一步一步的凸显出来,比如与气液体介质匹配困难且加入阻抗匹配层后带宽变窄、高频传感器的压电薄膜不易加工等,这些限制条件影响pMUT的进一步发展及其应用^[13]。近年来,随着微加工技术在超声传感器器件上的大量应用,采用微加工制造的cMUT由于具有更高的带宽、高机电转换系数、易于阻抗匹配、制造工艺简单、便于一维和二维阵列等优点而获得国内外越来越多研究团队的关注。

cMUT由斯坦福大学的Khuri-Yakub教授课题组在上世纪八十年代末率先展开研究并且一直持续到现在,2013年该课题组采用32×32 cMUT阵列技术设计一种3D超声成像系统^[14-15],超声换能器单元间距250 μm ,工作频率为5 MHz,并通过成像实验获得实时每秒五帧的速率,此外,在2015年该课题组详细描述了用于内镜超声和心脏成像的2D cMUT阵列的加工、封装和与导管装配的方法^[16]。2014年Gurun等^[17]采用cMUT-on-CMOS工艺制作了一种直径1.4 mm的双环cMUT阵列,并实现与CMOS电子器件单片集成,设计出单片前向超声成像系统,工作频率为20.1 MHz,通过对体外鸡心进行容积成像,可获得60帧/s的速率。2015年Chee等^[18]提出采用顶部电极与底部电极正交编码调制的cMUT设计成2D超声换能器阵列用于3D实时成像,并理论与实验结合证明了

方案的可行性。Zhao等^[19]采用科洛医疗有限公司的cMUT制造技术开发了一款商用的具有256个单元线性阵列的15 MHz超声探头,该探头可与Verasonic-sVantage 128研究超声系统集成,具有良好的灵敏度、稳定性和较大的带宽,可用于医疗超声成像。Ji等^[20]设计了一种双模式集成电路,可通过开关选择实现基二维 32×32 cMUT阵列的超声成像模式和HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)模式,超声换能器阵列的中心频率为5 MHz。

对比国外对cMUT及其在医疗超声成像方面的研究应用情况,目前国内对cMUT的研究尚处于起步阶段。2015年中北大学的薛晨阳课题组设计了一种cMUT结构用于水下成像^[21],中心频率为540 kHz,带宽为840 kHz,2016年该课题组又设计制作了一种 1×16 线性cMUT阵列用于水下成像^[22],中心频率为400 kHz左右。随着近年来我国微电子加工制造技术和MEMS微系统集成技术的飞速发展,cMUT器件及其应用必将在国内快速发展,并与国际研究水平接轨。

2 超声成像在神经疾病诊断/修复中的应用

超声波在人体大脑组织内的声能由于折射、反射、散射及吸收等而产生衰减,其衰减系数与频率近似成线性正比关系。由声波特性可知,超声波的频率与波长成反比,频率越高则波长越短,分辨率(约为 $1/2$ 超声波长)也越高,以10 MHz的超声波为例,其分辨率可达 $75 \mu\text{m}$,人体组织内最大穿透深度为4 mm。随着超声检查和诊断技术的不断更新与发展,2.5~20.0 MHz的超声设备已相当普遍地应用于临床影像与诊疗辅助,并在神经损伤、神经卡压及神经肿瘤等神经疾病的诊断治疗上取得相当丰富的成功应用案例,例如,El Beltagy等^[23]采用术中传统B型超声成像对25个儿童患者进行了脑瘤切除手术。Jeanmonod等^[24]采用经颅磁共振成像导航聚焦超声(MRgFUS)对慢性神经性疼痛进行丘脑中央外侧切开术。Prada等^[25]借助术中增强超声造影进行识别恶性胶质瘤切除术中的残留肿瘤。高于8 MHz的高频超声可用于位置表浅的神经结构,分辨率较高,显像清楚,而低于10 MHz的低频超声由于穿透性好可用于位置较深的神经结构。

微侵袭神经外科(Minimally Invasive Neurosurgery, MINS)的概念首次由德国学者Bauer和Hellwig在微创外科的基础上于1992年提出,借助术中神经影像学手段,可在术中精确、高效地定位脑功能区并及时更新病灶的术中影像和实时的导航指示。常用

的神经影像技术有计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)、经颅多普勒超声(TCD)、术中3D超声(US)成像、数字减影血管造影(DSA)、单光子发射计算机体层脑显像(SPECT)、正电子发射体层扫描(PET)等主要影像技术以及其衍生技术和它们之间相结合的新型技术,如脑功能磁共振成像(fMRI)、MRgFUS、磁共振引导的高强度聚焦超声(MRI-HIFU)等。与其他成像方式相比,超声成像由于具有实时、使用方便、成本及维护费用相对CT和MRI低廉、可解决影像漂移问题等优点在大脑神经疾病诊断与治疗已经得到长足的发展应用与研究,它可以在三维空间实时跟踪探头的位置与方向,并可与CT或MRI搭配使用,此外,通过电调制超声频率、算法等方式可以动态地改善超声图像质量并实现较大穿透深度的高精度成像^[26]。不仅如此,新型的超声技术也正在被不断地研究开发及应用在神经修复上,加拿大麦吉尔大学的研究人员采用跟踪术中超声记录组织相对漂移的方法设计了一种新型术中大脑成像系统^[27],英国伯明翰大学的研究人员设计出一种双向16 MHz超声换能器针头用于图像导航的神经治疗上^[28],美国斯坦福大学的研究人员设计了一种3D超声导航的针头机器人操纵系统^[29],法国、德国、挪威等国家也在大力研究神经疾病诊断及修复方面的超声成像技术。由于我国人口基数大,同时社会发展老龄化问题逐渐凸现,社会民生对于神经微创手术的需求增长迅速,将超声实时成像技术应用于神经疾病的诊断与修复上并自主创新创新的超声诊疗设备具有重要意义。

3 神经实时cMUT超声成像与修复/复位技术

新型cMUT-MEMS神经实时成像与修复/复位前沿技术项目旨在提供一款我国自主研究设计的cMUT超声成像精准诊疗器件,为神经系统精确成像和神经微创手术提供前沿技术储备。该项目重点针对cMUT先进超声成像机制和创新器件结构展开前沿技术研究,并结合神经微电极阵列,探索神经系统的复杂结构、特性和功能及其在临床应用中的相关难点问题。

具体来讲,cMUT超声实时成像与神经修复/复位技术的研究主要拟采用以下手段实现:(1)采用先进MEMS微/纳米加工工艺,突破cMUT超声成像传感器最小线宽 $0.5 \sim 0.9 \mu\text{m}$ 的工艺技术,实现cMUT双稳态超声传感器的设计与制作,借助该cMUT双稳态超声传感器可在同一个换能器单元上实现低频(3~6

MHz)超声传感和超声高频(16~20 MHz)超声传感,兼顾检测深度和图像分辨率;(2)通过先进集成工艺,实现微型智能化高密度cMUT超声成像面阵,提升单位面积的成像像素,极限集成度达到400 μm 以下,减小器件综合尺寸;(3)通过集成电路工艺和硅通孔引线技术(TSV)等,实现cMUT阵面与MEMS神经微电极的单片集成,进而实现缺陷或受压迫神经的修复/复位手术中的超声可视化引导;(4)展开应用于微创手术器件的高可靠性封装前沿技术研究,探索器件的生物安全性封装。

该项目目标将cMUT实时超声成像传感器阵列和用于神经激励、复位和阻断的针式神经微电极阵列集成于一体,并使其广泛应用于各类神经微创手术,例如针对脑部临床肿瘤引起的缺陷或受压迫神经的修复/复位,针对临床高血压的肾动脉交感神经激励/修复,针对体周神经痛的神经阻断术等。由于实时成像系统与功能性微电极同片集成,这将为提高此类神经微创手术的成功率、减少并发症提供可靠保障,并且由于该集成器件尺寸小、功耗低、便于携带,其更有潜力发展成为战场和突发灾害现场应用的一款便携式医疗设备,该器件的成功研发将带来十分可观的经济效益和社会效益。

4 总结

实时超声成像技术与CT、MRI等技术相比,在不同的应用需求下,具有其众多独特的优势。基于超声的术中成像系统,将可广泛应用于各种神经疾病的诊断及修复。本项目所提出的可视化引导集成神经微电极阵列技术立足于“十三五”重点促进十大产业之一——“生物医药及高性能医疗器械”;导向于:早期诊断、精确诊断、微创治疗、精准治疗;探索应用于:心脏、血管、脑和神经的复杂结构、特性、功能及临床。采用cMUT换能器阵列实现的超声成像技术,与传统的pMUT实现的超声技术相比具有更高的带宽、易于阻抗匹配、制造工艺简单、便于二维阵列、可调整电压改善图像质量等优点,并且利用独特设计的双稳态超声换能器可实现高频与低频两种超声工作模式。将高集成度的cMUT阵列与MEMS神经微电极阵列相结合,实现缺陷或受压迫神经的修复/复位手术与实时超声成像监控,对cMUT超声成像器件的产业化应用及降低我国公共医疗费用支出具有重要意义。

最后,非常感谢“国家重点研发计划”对项目《新型cMUT-MEMS神经实时成像与修复/复位前沿技术研

究》(2016YFC0101100)的支持。

【参考文献】

- [1] BAUM G, GREENWOOD I. Orbital lesion localization by three dimensional ultrasonography [J]. N Y State J Med, 1961, 61(3): 4149.
- [2] DE VORE G R, FALKENSAMMER P, SKLANSKY M S, et al. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 22 (4): 380-387.
- [3] 郭翠梅, 刘晓巍. 产科超声成像技术的研究进展 [J]. 中国医疗设备, 2016, 31(7): 75-78.
- GUO C M, LIU X W. Research progress on ultrasound imaging technique of obstetrics [J]. China Medical Decices, 2016, 31(7): 75-78.
- [4] SHELTON S E, LINDSEY B D, TSURUTA J K, et al. Molecular acoustic angiography: a new technique for high-resolution superharmonic ultrasound molecular imaging [J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(3): 769-781.
- [5] DAOUDI K, VAN DEN BERG P J, RABOT O, et al. Handheld probe integrating laser diode and ultrasound transducer array for ultrasound/photoacoustic dual modality imaging [J]. Opt Express, 2014, 22(21): 26365-26374.
- [6] MA T, YU M, CHEN Z, et al. Multi-frequency intravascular ultrasound (IVUS) imaging [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2015, 62(1): 97-107.
- [7] KIESSLING F, FOKONG S, BZYL J, et al. Recent advances in molecular, multimodal and theranostic ultrasound imaging [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 72: 15-27.
- [8] QIU W, YU Y, TSANG F, et al. A multifunctional, reconfigurable pulse generator for high-frequency ultrasound imaging [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2012, 59(7): 1558-1567.
- [9] QIU W, CHEN Y, WONG C M, et al. A novel dual-frequency imaging method for intravascular ultrasound applications [J]. Ultrasonics, 2015, 57: 31-35.
- [10] QIU W, WANG C, LI Y, et al. A scanning-mode 2D shear wave imaging (s2D-SWI) system for ultrasound elastography [J]. Ultrasonics, 2015, 62: 89-96.
- [11] GUO W, WANG Y, YU J. Ultrasound harmonic enhanced imaging using eigenspace-based coherence factor [J]. Ultrasonics, 2016, 72: 106-116.
- [12] 万明习. 生物医学超声学 [M]. 北京: 科学出版社, 2010.
- WAN M X. Biomedical ultrasonics [M]. Beijing: Science Press, 2010.
- [13] ZHANG R, ZHANG W, HE C, et al. Design of capacitive micromachined ultrasonic transducer (CMUT) linear array for underwater imaging [J]. Sensor Review, 2016, 36(1): 77-85.
- [14] BHUYAN A, CHANG C, CHOE J W, et al. A 32×32 integrated CMUT array for volumetric ultrasound imaging [C]//2013 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS). IEEE, 2013: 545-548.
- [15] BHUYAN A, CHOE J W, LEE B C, et al. 3D volumetric ultrasound imaging with a 32×32 CMUT array integrated with front-end ICs using flip-chip bonding technology [C]//2013 IEEE International Solid-State Circuits Conference Digest of Technical Papers. IEEE, 2013: 396-397.
- [16] MOINI A, NIKOOZADEH A, CHOE J W, et al. Fabrication, packaging, and catheter assembly of 2D CMUT arrays for endoscopic ultrasound and cardiac imaging [C]//ASME 2015 International Technical Conference and Exhibition on Packaging

and Integration of Electronic and Photonic Microsystems collocated with the ASME 2015 13th International Conference on Nanochannels, Microchannels, and Minichannels. American Society of Mechanical Engineers, 2015: V003T07A008.

[17] GURUN G, TEKES C, ZAHORIAN J, et al. Single-chip CMUT-on-CMOS front-end system for real-time volumetric IVUS and ICE imaging[J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2014, 61(2): 239-250.

[18] CHEE R K, ZEMP R J. Feasibility of modulation-encoded TOBE CMUTS for real-time 3-D imaging[J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2015, 62(4): 771-775.

[19] ZHAO D, ZHUANG S, DAIGLE R. A commercialized high frequency CMUT probe for medical ultrasound imaging [C]// Ultrasonics Symposium. IEEE, 2015.

[20] JI H, FISCHER M, BHUYAN A, et al. Dual-mode integrated circuit for imaging and HIFU with 2-D CMUT arrays[C]// IEEE Ius. 2015.

[21] SONG J, XUE C, HE C, et al. Capacitive micromachined ultrasonic transducers (CMUTs) for underwater imaging applications [J]. Sensors, 2015, 15(9): 23205-23217.

[22] ZHANG R, ZHANG W, HE C, et al. Underwater imaging using a 1×16 CMUT linear array[J]. Sensors, 2016, 16(3): 312.

[23] EL BELTAGY M A, AGGAG M, KAMAL M. Role of intraoperative ultrasound in resection of pediatric brain tumors[J]. Child's Nervous System, 2010, 26(9): 1189-1193.

[24] JEANMONOD D, WERNER B, MOREL A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain [J]. Neurosurgical Focus, 2012, 32(1): 107-108.

[25] PRADA F, BENE M D, FORNARO R, et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection[J]. Neurosurg Focus, 2016, 40(3): E7.

[26] CHEN X, BAO N, LI J, et al. A review of surgery navigation system based on ultrasound guidance [C]//Information and Automation (ICIA), 2012 International Conference on. IEEE, 2012: 882-886.

[27] ZHOU H, RIVAZ H. Registration of pre-and post-resection ultrasound volumes with non-corresponding regions in neurosurgery [J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2016(1): 1.

[28] JIANG Y, QIU Z, MCPHILLIPS R, et al. Dual orientation 16-MHz single-element ultrasound needle transducers for image-guided neurosurgical intervention [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2016, 63(2): 233-244.

[29] ADEBAR T K, FLETCHER A E, OKAMURA A M. 3D ultrasound-guided robotic needle steering in biological tissue[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2014, 61(12): 2899-2910.

(编辑:薛泽玲)



刘玉菲 博士,现任重庆大学光电工程学院教授,博士生导师,中组部第十一批“青年千人”计划获得者,重庆市“百人计划”特聘专家,2016年国家重点研发计划“数字诊疗装备研发”专项青年项目主持人。刘玉菲博士于2011年被英国赫瑞瓦特大学授予哲学博士学位,随后任职于英国斯旺西大学和英国帝国理工,发表学术论文20余篇,申请国内外发明专利10余项,先后被授予和主持威尔士杰出青年基金(ESDF)、英国工程与自然科学基金交叉学科创新基金(EPSRC Bridging the Gaps Escalator Fund)、英国工程与自然科学基金健康科学创新基金(EPSRC Techealth Innovation Fund)等。刘玉菲博士的科技成果转化项目已经成功实现销售超过千万美元,并获得英国技术战略委员会(TSB)明日商业之星提名。