

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102458257 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 16

(21) 申请号 201080026944. 6

(74) 专利代理机构 北京双收知识产权代理有限公司 11241

(22) 申请日 2010. 04. 19

代理人 吴杰

(30) 优先权数据

61/170, 451 2009. 04. 17 US

(51) Int. Cl.

A61B 8/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/031637 2010. 04. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02010/121265 EN 2010. 10. 21

(71) 申请人 视声公司

地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 安德鲁·尼德雷斯

詹姆斯·I·梅希 德西蒙·希尔森

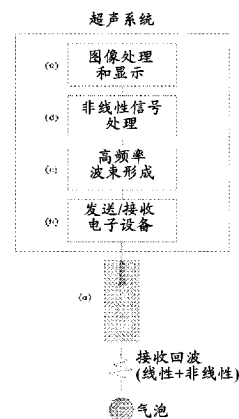
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 5 页

(54) 发明名称

在高频率下用于超声造影剂非线性成像的方法

(57) 摘要

本发明应用交互相和 / 或振幅的多个超声脉冲发射, 以在高频 (≥ 15 兆赫) 下于活组织内检测来自微泡造影剂的非线性基谐波和分谐波信号, 例如, 采用线性阵列传感器。由于组织中的非线性超声传播, 可以显示出对组织对比率 (contrast-to-tissue, CTR) 随着超声频率增加而减少。然而, 使用非线性的基谐波分量之外的分谐波信号, 而不使用常规的在较低频率使用的二次谐波, 可提供可观的信号强度以克服非线性组织传播的限制。另外, 该方法能够在所需频率为 20 兆赫以上时, 切换为单纯地交互转相探测, 和该分谐波频带的带通滤波联合, 在该频率增加时最小化 CTR 的损失。



1. 一种用于非线性超声成像的方法,所述方法包括:(i) 发送具有被变化的相位 (shifted phased) 或被调整的振幅 (scaled amplitudes),或两者皆有的多个超声脉冲进入一对象中;(ii) 检测该微泡造影剂产生的分谐波信号,从而非线性地将该对象成像。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (i) 中的该超声脉冲具有被变化的相位。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其进一步包括,应用带通滤波,以检测该分谐波信号,而不是非线性的基波信号。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (i) 中的该超声脉冲具有被调整的振幅。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (ii) 进一步包括,检测该微泡造影剂产生的非线性的基波信号。

6. 如权利要求 5 所述的方法,其中来自该对象中的组织的线性基波信号不被检测。

7. 如权利要求 5 所述的方法,其进一步包括,应用带通滤波,以检测该分谐波和非线性的基波信号。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (ii) 中的该微泡造影剂产生的二次谐波信号不被检测。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其中该微泡造影剂被预先施予该对象。

10. 如权利要求 1 所述的方法,进一步包括,在步骤 (i) 之前将该微泡造影剂予施该对象。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中该被发送的超声的中心频率是 15 兆赫 -70 兆赫。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (i) 中被发送的超声通过使用 4 或更高的发送 f 值,或通过使用非标准发送延迟曲线而被散焦,以将沿组织中深度的一发送压力保持在 200-500kPa 之间。

13. 如权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (i) 和 (ii) 采用一线性阵列转换器。

14. 如权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (ii) 包括正交取样。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中该正交取样形式为:

$$g_Q(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s) \delta(t - nT_s)$$

$$g_I(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s + \frac{T_s}{2}) \delta(t - nT_s - \frac{T_s}{2})$$

其中 n 是离散时间变量, T_s 是采样周期, $\delta(t)$ 是 δ 函数, g 是从该对象接收到的超声信号,以及 g_{Q2} 和 g_{I2} 是正交相位差,并分别为此信号的相位中采样部分,且相位差为 90° 。

16. 如权利要求 1 所述的方法,其中于该对象中的脉管系统或一器官中的微泡造影剂被成像。

17. 如权利要求 1 所述的方法,其中该对象是一实验动物。

18. 如权利要求 1 所述的方法,进一步包括,获取该对象的一线性超声波图像。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其中该对象的线性和非线性图像彼此重叠或邻近地被显示。

20. 一种用于对超声信号正交取样的方法,所述方法包括步骤:

(i) 获取从一对象反射的一超声信号;和

(ii) 用一处理器在该超声信号上执行正交取样,其中该正交取样的形式为:

$$g_Q(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s) \delta(t - nT_s)$$

$$g_I(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s + \frac{T_s}{2}) \delta(t - nT_s - \frac{T_s}{2})$$

其中 n 是离散时间变量, T_s 是采样周期, $\delta(t)$ 是 δ 函数, g 是从该对象接收到的超声信号, 以及 g_{Q2} 和 g_{I2} 是正交相位差, 并分别为此信号的相位中采样部分, 且相位差为 90° , 以产生一采样信号。

21. 如权利要求 20 所述的方法, 进一步包括, 由该样品信号生成一超声波图像。

22. 如权利要求 21 所述的方法, 进一步包括, 显示该超声波图像。

23. 一种超声系统, 包括:

(i) 一阵列的超声转换器;

(ii) 一发送射束形成器, 其能够生成具有被变化的相位或被调整的振幅, 或两者皆有的多个超声脉冲;

(iii) 一接收射束形成器, 其能够接收由该多个脉冲反射的超声信号;

(iv) 一接收滤波器, 其能够组合该多个脉冲, 以确定分谐波或非线性的基波信号; 和

(iv) 一处理器, 其能够从分谐波或非线性的基波信号产生一超声波图像。

24. 如权利要求 23 所述的超声系统, 其中该系统能够对接收到的超声信号进行正交取样, 其中该取样的形式为:

$$g_Q(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s) \delta(t - nT_s)$$

$$g_I(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s + \frac{T_s}{2}) \delta(t - nT_s - \frac{T_s}{2})$$

其中 n 是离散时间变量, T_s 是采样周期, $\delta(t)$ 是 δ 函数, g 是从该对象接收到的超声信号, 以及 g_{Q2} 和 g_{I2} 是正交相位差, 并分别为此信号的相位中采样部分, 且相位差为 90° , 以产生一采样信号。

在高频率下用于超声造影剂非线性成像的方法

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 此申请要求 2009 年 4 月 17 日递交的美国临时申请号 61/170, 451 的优先权, 其以参考方式被合并于此。

技术领域

[0003] 本发明涉及非线性超声成像领域。

背景技术

[0004] 了解微循环中的血流模式是评价正常和病理性组织之间差异的有力工具。除肉眼观察和量化微循环中的血流之外, 将微泡靶向至细胞受体, 并对它们进行超声检测, 可以提供关于人类疾病的小动物模型的分子状态的宝贵的理解。微泡造影剂已经被用于超声成像, 其被作为提高血流相对于周围组织的可视化, 使之超过能量和彩色多普勒成像灵敏度的手段。这些微米尺寸的颗粒 ($\sim 1-10 \mu\text{m}$, 数量级为红血球尺寸) 由被脂质壳 (lipid shell) 围绕的气体芯 (gas core) 组成, 并以极小体积被注入循环系统。

[0005] 在标准的高频率 (≥ 15 兆赫) B 模式 (灰度比例) 成像中, 微泡由于其对于入射超声波的高回声反射性可以被可视化。用后处理算法可以将这些来自气泡的被增强的回波从组织分开。然而这种方法的缺点是, 在很多情况下, 来自组织的超声回波具有可比拟微泡的量级, 导致微泡和周围组织之间对比度差。这种效果可以使微泡即使在后处理后也难以可视化。另外, 被用于高频小动物成像的单一部件转换器, 通常具有固定焦点和窄的视野深度。这些特性会导致与深度有关的声压大幅度变化, 导致微泡的激发和检测大幅度变化, 其降低了该固定焦点之外的图像质量。单一部件的转换器还必须为机械式扫描, 其限制了沿单一图像线发送多脉冲发射且保持实时帧速的能力。

[0006] 线性阵列技术的最新发展已经将传统的超声成像频率推高至 15-70 兆赫的范围。在这些频率下需要有提高的血流可视化。

发明内容

[0007] 本发明提供超声装置, 以及提高微泡造影剂灵敏度的方法。本发明使用多个被发射的超声脉冲, 其容许检测非线性的分谐波频率。在某些实施方式中, 脉冲的系列容许同时检测非线性基谐波和分谐波频率。

[0008] 本发明通过方法而非后处理去除从周围组织发出的信号。后处理技术的取消还容许实时进行造影剂的可视化。

[0009] 在一个方面, 本发明特征在于, 通过发送多个具有移动相位或尺度被调整的振幅或者两者皆有的超声脉冲进入对象, 并检测微泡造影剂产生的分谐波信号, 用于非线性超声成像的方法。当相位移动时, 即, 实施逆转时, 该方法可以进一步包括带通滤波, 以检测该分谐波信号, 而不检测非线性基波信号。当振幅尺度为, 例如, 采用 2 : 1 的比率时, 该方法可以进一步包括, 检测该微泡造影剂产生的非线性的基波信号。带通滤波也可以被用于此

过程。该方法优选不检测来自该对象中组织的线性基波信号,和 / 或该微泡造影剂产生的二次谐波信号。

[0010] 该微泡造影剂可以被预先施予该对象,或作为此方法的一部分被施予。

[0011] 示范性的被发送超声的中心频率是 15 兆赫 -70 兆赫。在某些实施方式中,被发送的超声通过使用 4 或更高的发送 f 值,或通过使用非标准发送延迟曲线被散焦,以将沿组织中深度的发送压力保持在 200-500kPa 之间。

[0012] 来自该对象的回波的检测可以包括正交抽样,例如下式:

$$[0013] \quad g_Q(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s) \delta(t - nT_s)$$

$$[0014] \quad g_I(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s + \frac{T_s}{2}) \delta(t - nT_s - \frac{T_s}{2})$$

[0015] 其中 n 是离散时间变量, T_s 是采样周期, $\delta(t)$ 是 δ 函数, g 是从该对象接收到的超声信号,以及 g_{Q2} 和 g_{I2} 是正交相位差,并分别为此信号的相位中采样部分,且相位差为 90° 。

[0016] 该方法可以被用于在该对象的脉管系统或器官中使微泡造影剂成像。示范性的对象是实验室动物。

[0017] 该方法可以进一步包括,获取该对象的线性超声波图像,并且该对象的线性和非线性图像可以彼此重叠或邻近地被显示。

[0018] 在一个相关的方面,本发明特征在于包括,阵列的超声传感器的超声系统;发送射束形成器,其能生成多个具有被移动的相位或被调整的振幅,或两者皆有的超声脉冲;接收射束形成器,其能接收来自该多个脉冲的被反射的超声信号;接收滤波器,其能组合该多个脉冲,以确定分谐波或非线性的基波信号;和处理器,其能从分谐波或非线性的基波信号产生超声波图像。

[0019] 该系统还可以能够对接收到的超声信号进行正交取样,其中该取样具有如下形式:

$$[0020] \quad g_Q(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s) \delta(t - nT_s)$$

$$[0021] \quad g_I(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s + \frac{T_s}{2}) \delta(t - nT_s - \frac{T_s}{2})$$

[0022] 其中 n 是离散时间变量, T_s 是采样周期, $\delta(t)$ 是 δ 函数, g 是从该对象接收到的超声信号,以及 g_{Q2} 和 g_{I2} 是正交相位差,并分别为此信号的相位中采样部分,且相位差为 90° ,以产生采样信号。在另外的实施方式中,该系统包括带通滤波器,其用于检测分谐波和 / 或非线性的基波信号。

[0023] 本发明的特征还在于方法,通过获取反射自对象的超声信号,用于对超声信号进行正交取样;用处理器在该超声信号上进行正交取样,其中该正交取样的形式为:

$$[0024] \quad g_Q(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s) \delta(t - nT_s)$$

$$[0025] \quad g_I(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s + \frac{T_s}{2}) \delta(t - nT_s - \frac{T_s}{2})$$

[0026] 其中 n 是离散时间变量, T_s 是采样周期, $\delta(t)$ 是 δ 函数, g 是从该对象接收到的超声信号, 以及 g_{Q2} 和 g_{I2} 是正交相位差, 并分别为此信号的相位中采样部分, 且相位差为 90° , 以产生采样信号。此方法可以进一步包括, 从该取样信号生成超声波图像, 并显示该超声波图像。

[0027] 优选地, 本发明采用线性阵列传感器; 然而其它类型的阵列转换器也能够被使用 (例如, 相位的, 曲线性相位的, 或二维的), 只要他们不涉及机械扫描 (例如, 具有环形阵列的情况)。通过使用线性阵列传感器, 超声波场的景深可以变化, 其允许用实时的多脉冲方法优化造影剂的激发和非线性检测。另外, 该线性阵列能够用沿单一图像线的多个脉冲发射对造影剂进行成像, 其允许在高帧速 (> 30 赫兹) 下进行多脉冲信号处理和平均。

[0028] 参照以下的说明和权利要求, 其它特征和优点将变得显而易见。

附图说明

[0029] 图 1 是用超声对组织进行成像的示范性方法的功能框示意图。

[0030] 图 2A-2D 是脉冲序列以及组织和微泡响应的示意图。图 2 显示了组织对相位反转的两个脉冲的响应。图 2B 显示了微泡造影剂对相位反转的两个脉冲的响应。图 2C 显示了组织对具有不同振幅的两个脉冲的响应。图 2D 显示了微泡对具有不同振幅的两个脉冲的响应。

[0031] 图 3 是图表, 其显示 21 兆赫线性阵列的 4 个代表性部件的双路转换响应。

[0032] 图 4 是图表, 其显示对于气泡和组织的 24 兆赫体外 (in vitro) 转相和振幅调整频谱。

[0033] 图 5 是图表, 其显示 24 兆赫体外的对组织对比率 (“CTR”)。

[0034] 图 6 是小鼠肾的一系列超声波图像。在左边的图像是线性 B 模式图像, 在右边的图像是通过振幅调整获得的非线性图像。

[0035] 发明详述

[0036] 本发明提供用于改善微泡造影剂的灵敏度的新的超声装置和方法。

[0037] 该分谐波回波具有独特的性质, 其通过来自微泡, 而非组织的非线性散射产生。大体上, 较低频率的造影剂成像方法已经在该第二谐波独占地或者在非线性的基波信号之外采用了非线性的能量 (美国专利号 5, 577, 505 和 6, 319, 203)。由于两个主要原因, 此方法在较高频率下较不理想。第一, 在第二谐波, 甚至对于相对低机械指数 (MI) 的成像, 非线性的组织信号在高频率下是明显的 (Goertz 等人, “微泡造影剂的高频非线性 B 扫描成像”, IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Cont 2005 ;52 :65-79)。此结果提示在组织中存在非线性传播的频率依从关系 (Hamilton 等人, “非线性声学: 理论和应用”, Academic Press, 1998)。第二个理由是, 由于超声衰减作为频率的函数而增加, 在高频率下的该第二谐波将比较低频率遭受更多的频率依从式衰减。

[0038] 相应地, 本发明利用分谐波能量代替二次谐波能量。Goertz 等人 (同前) 证明了高频率分谐波成像是可能的; 然而, 此方法使用模拟滤波方法, 其限制了分离频率重叠的线性和非线性的信号分量的能力。采用多脉冲成像方案能够分离重叠的线性和非线性的频率分量, 其随之可以容许更大的信号带宽。通过发送交错序列的相移 (即, 反转) 或振幅调整的脉冲 (以 1 至 4 之间的因素), 或两者皆有, 并在接收到的回波上加以信号处理, 可以在高

发送频率下（例如 15 兆赫以及更高）检测除该非线性的基谐波能量之外的来自微泡的非线性的分谐波能量。

[0039] 技术说明

[0040] 图 1 显示了本发明的功能框图。本发明使用微泡造影剂，优选其具有 1-3 μm 之间的平均直径，氟碳气芯，并以脂质壳包封。此处描述其它微泡造影剂。在被高频率超声激励时，此微泡提供非线性响应。

[0041] 可以用不需要机械扫描的任何阵列转换器进行非线性成像（例如，线性的，相位的，曲线相位的，或二维的）。

[0042] 超声成像系统可以沿着很多不同的方向发送脉冲能量，或超声束，并由此接收诊断信息，其为越过对象躯体横向方向和进入该躯体的轴向距离的函数。此信息可以被显示为二维的“b 扫描”图像。这种二维模型给出平面图，或通过该躯体的“切片”，并显示该躯体内许多特征和特性的位置和相对定向。此外，通过倾斜或移动该超声波传感器，使之越过该躯体，可以随时间扫描并显示第三维，从而提供三维信息。或者，超声返回可以被呈现为“m 扫描”图像，其中沿着特定波束方向的超声回波被随着时间相继呈现，该两个轴为相对于时间的轴向距离。因此，m 扫描显示能够诊断迅速移动的结构，如心脏瓣膜。一些超声系统可以将 b 扫描和 m 扫描图像结合在同一个显示中。

[0043] 其它超声成像系统可以同时呈现多个超声信息，包括 b 扫描，m 扫描和多普勒图像显示，以及其它信息，如 EKG 信号和 / 或音图。

[0044] 一旦被发送，该超声即与该对象的组织和造影剂相互作用。该超声被该对象内的结构反射并被该造影剂非线性地散射。与该对象和造影剂的相互作用产生的回波返回超声成像系统。在超声被接收后，将其进行处理，以形成影像。

[0045] 其它超声成像系统可以同时呈现多个超声信息，包括 b 扫描，m 扫描和多普勒图像显示，以及其它信息，如 EKG 信号，血压，呼吸，和 / 或音图。图像获取可以是定时记录的或者用 ECG 信号触发。可替换地或可附加地，图像获取可以用呼吸波形门控或触发。

[0046] 本发明的优选实施方式使用基于超声成像系统的线性阵列。一个这种系统包括 64 个通道，高频射束形成器，其能够在 15-70 兆赫范围中驱动线性阵列（Foster 等人，“基于微超声扫描的用于临床前成像的新的 15-50 兆赫阵列”，*ultrasound Med. Biol.* 2009 ;35 : 1700-1708 ;美国专利申请公开号 2007/0239001 ;和 PCT 申请号 W02010/033867）。这种系统的另一个例子包括 30 兆赫，64- 部件，74- 微米间距的线性阵列设计（Lukaacs 等人，“新的微型机械高频率线性阵列的性能和表征”，*IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Contr* 2006 ;53 :1719-1729）。这种系统的又一个例子是 256- 部件的高频率（40- 兆赫）线性阵列，其使用高频率 1-3PZT- 聚合物复合材料（Brown 等人，“基于 1-3 复合，具有几何升高聚焦的 40- 兆赫线性阵列的制造和性能”，*IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Cont* 2007 ; 54 :1888-1894）。

[0047] 线性阵列带来景深改善的优点，其为微泡造影剂激励和检测的关键性参数。另外，线性阵列能够用沿着单一图像线的多脉冲发射对造影剂进行成像，其允许在高帧速（> 30 赫兹）下进行多脉冲信号处理和平均。沿着单一线脉冲发射的数目最少为 2，至 8 或以上，尽管成像帧速将随着脉冲发射的增加而减少。

[0048] (a) 高频率线性阵列

[0049] 优选的高频率线性阵列具有最少 256 个部件,其具有至少 70% 的两路频带宽度,和至少 15 兆赫的中心频率。图 3 是对应于 21 兆赫阵列的 4 个代表部件的两路转换器响应的频率图 (MS-250, VisualSonics)。

[0050] (b) 发送 / 接收电子器件

[0051] 高频率发送器优选产生方形波脉冲波列,用于激励该阵列部件,例如,在约 3-40 伏峰值范围内。在 Vevo™ 2100 成像系统上,该发送器使用两个电压源,VP1 和 VP2。这些电压可以被设置为任意值,限制为 $VP2 \leq VP1$ 。在振幅特定调整的情况,需要两个电压源;转相只采用 VP1。在特定进行该 Vevo™ 2100 上的该发送电子器件时,该电源电压 VP1 和和 VP2 不必是最后激励该转换器部件的电压。由于该发送电子器件中的电压降,激励这些部件的电压通常比电源电压稍低 (~0.5-1V)。然而,最后激励该转换器部件的电压将被转换为声压,用于传送入该成像对象。这些声压的比率是已知的,以使得从不同振幅的传送收到的回波可以被适当补偿和取消。进行取消后的任何剩余信号被作为该造影剂信号。

[0052] 通过变化电源电压和测量实际电压观察 V1 和 V2 经过给定阵列部件的线性关系。通过线性回归,可以获得以下等式:

$$[0053] \quad V1 = A_1 \cdot VP1 + B_1$$

[0054] 和

$$[0055] \quad V2 = A_2 \cdot VP2 + B_2$$

[0056] 其中 A_1 , A_2 , B_1 , 和 B_2 是从该线性回归获得的系数。通过设置 $\beta_{transmit} = V1/V2$ 和求解以上用于 VP2 的两个等式的系统,可以表达以下经验关系式:

$$[0057] \quad VP2 = \frac{\left[\frac{(A_1 \cdot VP1 + B_1)}{\beta_{transmit}} - B_2 \right]}{A_2},$$

[0058] 其中 $\beta_{transmit}$ 是 VP1/VP2 之间的预期比率。该值是预定的,并且该电源电压被设置为在该发送线路中的任何电压降,以使得施加于该转换器部件的实际电压的比率满足 $\beta_{transmit}$ 的预定比率。通常,在进行振幅调整时, $\beta_{transmit} = 2$ 。当 $\beta_{transmit} = 2$ 时,典型的值是 $A_1 = 1.351$, $A_2 = 1.305$, $B_1 = 0.085$, $B_2 = -1.205$, 并且实际的 VP2 可以根据已经被设置的 VP1 计算。或者,该系数可以被选择,以使处理后该基谱频带中的组织混杂信号水平最低。

[0059] 用于其它特定超声系统的相位移动或振幅调整的方法将是用户所知的。

[0060] 该接收电子器件检测小的被接收信号,数量级为毫伏,而保持低电子噪声。

[0061] (c) 高频率波束形成

[0062] 该射束形成器提供发送和接收超声信号的综合过程,例如,在线性阵列的最大 64 个部件上同时进行,以及在个别通道上有可变延迟。另外,在接收超声回波后,波束形成包括数字式取样过程和个别通道的求和。

[0063] 变化该阵列的个别部件(通道)之间的数目和时间间隔的能力是本发明的优选实施方式的关键部分。通过散焦该发送超声波束(例如,使用高 f 值,其中 f 值被定义为焦深和孔径尺寸的比率,或者通过使用非标准的延迟曲线,其中国并非所有部件都被聚焦至同一深度),可以将更一致的发送压力(例如,200-500kPa)在组织中保持深度,其确保了所有

的微泡都已类似方式应答,由此最大化对该造影剂的灵敏度。可以通过采用更小的部件数来产生给定深度的发送波束,以实现散焦。在极限情况,只有单个部件会被用于发送,并且该波束回被散焦至基于该单部件孔径的衍射极限的程度。通常不会采用这种情形,但其显示了采用较少部件数目的影响。可以通过使用在不同的深度产生焦点的孔径内的部件的子组实现非标准的延迟曲线。该综合效果会是一发送波束,其为该部件的子组所形成的波束的叠加。发送压力与用于激励转换器部件的发送电压成正比。在 Vevo™ 2100 上,该最小发送电压是 3V,其取决于该发送聚焦的位置和通路长度衰减,可以和高于 500kPa 的压力相应。通过将较高 f 值用于发送波束,一旦达到该发送电压的下限,该发送压力可以被进一步减少,其使组织非线性最小化。用于减少发送压力和改善景深目的的典型的发送 f 值是 4 至 16。此 f 值在该发送波束中导致横向分辨率的损失;然而,许多此损失可通过动力学地将该接收波束保持与该射束形成器的接收部分聚焦而被恢复。该成像系统的横向分辨率将为接收和发送波束两者的函数。通过在求和之前接收该超声回波期间在个别通道上动力学地变化孔径尺寸和信号延迟,该接收波束形成过程可以在全部影像深度,保持该接收超声波束在焦点上。由于该系统的综合两路分辨率是发送与接收波束的函数,其受较小的波束宽度支配,在此情形为该接收波束。

[0064] 本发明还可以采用新的基带正交取样方案,其可使当前的正交取样技术的频带宽度加倍。此方案容许检测来自造影剂的谐波分量(也就是分谐波),以及宽带基波信号。它还确保任何不需要的来自组织二次谐波信号均被适当地取样,并不会通过混叠折返入感兴趣的频率范围。该取样过程容许信号的未混叠的正交取样,其光谱范围为 0 至 f_s 。其需要在 f_s 的比率下获得相位中和正交相位差的样品,正交相位差和相位中样品之间的延迟为 $T_s/2$ (其中 $T_s = 1/f_s$),并且交互的正交相位差样品对被乘以 -1 。该取样过程用代数方式被描述如下:

$$[0065] \quad g_Q(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s) \delta(t - nT_s)$$

$$[0066] \quad g_I(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n g(nT_s + \frac{T_s}{2}) \delta(t - nT_s - \frac{T_s}{2})$$

[0067] 其中 n 是离散时间变量, T_s 是采样周期, $\delta(t)$ 是 δ 函数, $g(t)$ 是从组织和微泡两者接收到的超声信号,以及 $g_Q(t)$ 和 $g_I(t)$ 是正交相位差,并分别为此信号的相位中采样部分,且相位差为 90° ,进行此相同的取样方法,用于生成组织的超声波图像(B模式)。

[0068] (d) 非线性的信号处理

[0069] 在所描述的方法中,以交互相位和/或振幅发送偶数长度系列的两个或两个以上脉冲。此交互可以大体上通过一个因素表示,其必须被用于在该系列中的每个其它接收回波, $g_N(t)$ 。在该接收到的回波上进行接收滤波,以提取来自微泡的非线性的信号 $y(t)$ 。该接收滤波将该回波调整至弥补该被发送的超声的振幅调整或相位移动。对于双脉冲情形($N = 2$),该接收滤波为:

$$[0070] \quad y(t) = \frac{g_1(t) + \beta_{receive} \cdot g_2(t)}{2}$$

[0071] 在取样的分量上,该接收滤波为:

$$[0072] \quad y_Q(t) = \frac{g_{Q1}(t) + \beta_{receive} \cdot g_{Q2}(t)}{2} y_I(t) = \frac{g_{I1}(t) + \beta_{receive} \cdot g_{I2}(t)}{2}$$

[0073] 对于第二发送脉冲是第一发送脉冲的振幅的一半的情形, $\beta_{receive}$ 等于 -2。对于第二发送脉冲相对于第一发送脉冲相位反转的情形, $\beta_{receive}$ 等于 1。对于第二发送脉冲被相位反转并且振幅被调整为一半的情形, $\beta_{receive}$ 等于 2。示范性的用于组织和微泡的发送和接收脉冲被显示于图 2A-2D。在图 2A 中, 两相反转脉冲被发送入对象, 并且合并从组织接收到的回波, 以形成无信号。在图 2B 中, 二相反转脉冲被发送入对象, 并合并来自微泡的回波, 以产生可检测信号。在图 2C 中, 两个振幅被调整的脉冲被发送入对象, 并合并来自组织的回波, 以形成无信号。在图 2B, 两个振幅被调整的脉冲被发送入对象, 并合并来自微泡的回波, 以产生可检测信号。

[0074] 一般而言, 该方法将以下接收滤波应用于偶数长度系列的超过两个脉冲:

$$[0075] \quad y(t) = \frac{\frac{1}{2}g_1(t) + \beta_{receive} \cdot g_2(t) + g_3(t) + \dots + g_{N-1} + \frac{1}{2}\beta_{receive} \cdot g_N(t)}{N}$$

[0076] 并且同样, 在取样的分量上, 该接收滤波为:

$$[0077] \quad y_Q(t) = \frac{\frac{1}{2}g_{Q1}(t) + \beta_{receive} \cdot g_{Q2}(t) + g_{Q3}(t) + \dots + g_{QN-1} + \frac{1}{2}\beta_{receive} \cdot g_{QN}(t)}{N}$$

$$[0078] \quad y_I(t) = \frac{\frac{1}{2}g_{I1}(t) + \beta_{receive} \cdot g_{I2}(t) + g_{I3}(t) + \dots + g_{IN-1} + \frac{1}{2}\beta_{receive} \cdot g_{IN}(t)}{N}$$

[0079] 此脉冲序列包括标准脉冲配对, 其具有相位变化和 / 或振幅调整的脉冲。在某些实施方式中, 在每一对序列中, 该标准脉冲的调节是相同的。在其它实施方式中, 该标准脉冲的调节可以在该序列的配对之间不同。取决于用途, 该接收滤波器的输出 $y(t)$ 则可以关于适当频带而被带通滤波。典型的带通滤波器的截止频率集中在该基波频率, 该分谐波频率, 或两者上。过滤器截止的频带宽度应当根据用于形成该对比图像的被发送的超声脉冲的频带宽度被设定。其通常对应 -6dB 分级的 50-100% 的两路频带宽度 (相对于中心频率)。然后对被过滤的 $y(t)$ 信号实行标准的超声波图像处理技术。其包括包线检波, 记录压力, 扫描转换, 和显示测绘。

[0080] (e) 图像处理和显示

[0081] 常规的超声波图像处理策略可被采用, 如 Becher 等人所述, “对比超声波心动描记法手册”, Berlin :Springer, 2000。例如, 可以在影像帧中进行空间滤波, 并且在影像帧之间进行暂留算法。这些算法可增强图像质量和组织描绘。或者, 本发明可以用原料微泡回波功率的定量分析作为时间函数。

[0082] 其它图像处理和显示策略包括, 以此处提供的造影剂和方法用基于线的图像重建产生超声波图像的系统。这种系统的一个例子可以具有如 PCT 公开号 W02010/033867, 美国专利号 7, 052, 460, 和美国专利申请公开号 2004/0236219 所描写的部件, 它们以参考方式被合并于此。通过分析和融合多脉冲回波事件形成超声波图像。通过用个别脉冲回波事件在期望的成像面积内扫描区域, 来有效形成影像, 其被称为“A 扫描”或超声线。每一个脉冲回波事件需要一最小时间, 用于使声能进入该对象, 并返回该转换器。通过将期望的图像面

积用足够的扫描行数“覆盖 (covering)”完成该影像,其被称为所期望的成像面积“内描绘 (painting in)”,以使得该对象的足够的解剖学细节可以被显示。获得线的数目和次序可以由该超声系统控制,其也可以将获得的原始数据转换为影像。采用硬件电子器件和软件指令以名为“扫描转换 (scan conversion)”或图像构成的方法,处理获得的超声波图像,以使观察该显示的用户可以观察被成像的该对象。当对造影剂成像时,组织 (B 模式) 和造影剂的交错成像帧可以同时彼此相邻地被显示,或者该造影剂影像重叠在该 B 模式影像上。

[0083] 造影剂

[0084] 商业的微泡造影剂的例子包括,但不限于, MicroMarker™, Definity®, Sonovue™, Levovist™ 和 Optison®。微泡造影剂的例子被描述于美国专利号: 5, 529, 766 ; 5, 558, 094 ; 5, 573, 751 ; 5, 527, 521 ; 5, 547, 656 ; 5, 769, 080 ; 5, 552, 782 ; 5, 425, 366 ; 5, 141, 738 ; 4, 681, 119 ; 4, 466, 442 ; 4, 276, 885 ; 6, 200, 548 ; 5, 911, 972 ; 5, 711, 933 ; 5, 686, 060 ; 5, 310, 540 ; 和 5, 271, 928。其它适合的造影剂被描述在 W02005/070472 中, 其以参考方式被合并于此。

[0085] 典型的造影剂包括由白蛋白, 脂质聚合物组成的薄的弹性或刚性的壳, 其包围气体 (如氮或全氟化碳)。代表性的气体的其它例子包括空气, 氧气, 二氧化碳, 氢, 一氧化二氮, 惰性气体, 氟化硫, 碳氢化合物, 卤代烃。

[0086] 脂质体或其它微泡也可以被设计为包封气体或能形成气体物质的, 如美国专利号 5, 316, 771 所述。在另一个实施方式中, 将气体或能产生气体的的组合物俘获在病毒, 细菌, 或细胞中, 以形成微泡造影剂。

[0087] 可以通过过滤工艺改变造影剂, 以实现期望的容积百分比, 如通过用多孔膜微米或纳米过滤。造影剂还可以通过使较大气泡在溶液中相对于较小气泡隔开而被改变。例如, 造影剂可以通过使较大的气泡在溶液中相对于较小的气泡浮到较高处而被改变。可以随后选择适当的尺寸的微泡群, 以实现期望的容积百分比。其它方法在现有技术中是可以获得的, 其用于分离微米尺寸和纳米尺寸的颗粒, 并可以适于选择期望体积的次微米气泡的微泡群体 (如通过离心作用), 如 W02005/070472 所述, 其以参考方式被合并于此。对于光学去相关方法, 可以使用 Malvern™ Zetasizer 或类似的装置。

[0088] 适合的微泡造影剂还包括靶向造影剂。若干策略可被用于将超声造影剂引导至期望的靶标。一种策略是利用该微泡壳组分的固有的化学性质。例如, 白蛋白或脂质微泡可以通过细胞受体依附于靶细胞的表面。另一种策略包括特定配位体或抗体的结合, 其可以与期望的标记物结合。

[0089] 靶向造影剂是可以选择性或特异性结合期望的靶标的超声造影剂。这种选择性或特异性的结合可以易于用此处描述的方法和装置测定。例如, 可以在体内或体外通过给药以靶向造影剂, 并检测来自结合至期望的靶标的造影剂的非线性超声扩散的增加, 来测定选择性或特异性的结合。因此, 靶向造影剂可以与具有该靶向造影剂的所有组分, 但无靶向配位体的对照造影剂相比。通过检测来自该靶向造影剂的相对于对照造影剂被增加的非线性共振或散射, 可以测定结合的特异性或选择性。如果使用抗体或类似的靶向机制, 可以根据标准的抗原 / 抗原决定簇 (epitope) / 抗体互补结合关系确定对靶标的选择性或特异性结合。

[0090] 此外, 其它控制对照可以被使用。例如, 该微泡的特异性或选择性靶向可以通过将

靶向微泡暴露于对照组织而被确定,其包括该测试组织的所有成分,但不含所期望的配位体或抗原决定簇。为了比较控制对照样品和测试样品,可以通过增强的超声成像检测非线性共振的水平。

[0091] 特异性或选择性的靶向造影剂可以通过现有技术已知的方法生产,例如,使用所描述的方法生产。例如,可以制备全氟化碳或其它气体填充微泡的靶向造影剂,其在壳上具有单克隆抗体作为结合对象中的靶标配位体的配位体,如 Villanueva 等人所述,“靶向胞内粘附分子-1 的微泡与活化的冠状动脉内皮细胞相结合”, *Circulation* 1998 ;98 :1-5。例如,可以通过在包含磷脂胆碱 (phosphatidylcholine), 表面活性剂, 和包含羧基的磷脂衍生物的水介质中声裂将全氟化碳分散。该全氟化碳在声裂期间被包封在脂质壳中。这些羧基被暴露至液相环境,并通过以下步骤被用于使抗体共价附着于该微泡。首先,通过浮选将分散在水相中的非结合的脂质与该气体填充的微泡。其次,用 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 二亚胺碳活化该微泡壳上的羧基,然后抗体随酰胺键的形成通过其主要的氨基被共价连接。

[0092] 还可以用生物素酰化的壳制备靶向微泡,如 Weller 等人所述,“调节超声造影剂对不正常内皮的靶向粘附力”, *Ann. Biomed. Engineering* 2002 ;30 :1012-1019。例如,可以用抗生物素蛋白-生物素桥接化学作用按以下方案制备基于脂质的全氟化碳填充的微泡,其在壳上具有单克隆抗体。在包含磷脂酰胆碱,聚乙二醇 (PEG) 硬脂酸酯,和磷酸酰乙醇胺的生物素酰化衍生物的盐水中通过声裂法分散全氟化碳,如现有技术所述。该声裂法形成被脂单层壳包覆,并携带生物素标记的全氟化碳微泡。通过抗生物素蛋白-生物素桥接化学作用实现对该壳的抗体结合。在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中通过离心作用洗涤生物素酰化的微泡的样品,以去除未合并入该微泡壳的脂质。随后,在链霉亲和素的 PBS 溶液 (0.1-10. μ g/mL) 中培养该微泡。用 PBS 洗涤去除过量的链霉亲和素。然后在生物素酰化的单克隆抗体的 PBS 溶液中培养微泡并再次洗涤。生成的微泡具有通过生物素-链霉亲和素-生物素连接结合至该脂质壳的抗体。在另一个例子中,对于靶向微泡,可以通过声裂全氟丁烷气体,二硬脂酰磷脂酰胆碱,聚乙二醇-(PEG-) 硬脂酸酯,和二硬脂酰-磷酸酰乙醇胺-PEG-生物素的水分散体制备生物素酰化的微泡。微泡即能和链霉亲和素结合,洗涤,并和生物素酰化的整合素结合。

[0093] 还可以用抗生物素蛋白化的壳制备靶向微泡,其在现有技术中是已知的。在一个优选实施方式中,可以用抗生物素蛋白化的或者连霉亲和素化的壳制备聚合物微泡。例如,可以使用包括官能化的聚氰基丙烯酸烷基酯的聚合物造影剂,如专利申请 PCT/EP01/02802 所述。链霉亲和素可以该官能化的聚氰基丙烯酸烷基酯的官能团被结合至该造影剂。在一个优选实施方式中,抗生物素蛋白化的微泡可被用于此处公开的方法。

[0094] 当使用抗生物素蛋白化的微泡时,生物素酰化的抗体或其片段,或另一种生物素酰化的靶向分子或其片段可以被给药至对象。例如,可以使用生物素酰化的靶向配位体(如抗体,蛋白质或其它生物结合体)。因此,生物素酰化的抗体,靶向配位体或分子,或其片段可以被结合至对象中所期望的靶标。一旦与该期望的靶标结合,具有抗生物素蛋白化的壳的造影剂可以与该生物素酰化的抗体,靶向分子,或其片段结合。当以这种方式结合时,可以将高频超声能量发送至被结合的造影剂,其可以产生该被发送的超声能量的非线性散射。抗生物素蛋白化的造影剂还可以在给药至该对象之前被结合至生物素酰化的抗

体,靶向配位体或分子,或其片段。

[0095] 当使用具有生物素酰化的壳或抗生物素蛋白化的壳的靶向造影剂时,可以向该对象给药以靶向配位体或分子。例如,可以将生物素酰化的靶向配位体(如抗体,蛋白质或其它生物结合体)给药至对象,并使其聚集在靶标位点。也可以使用该靶向配位体或分子的片段。

[0096] 当使用具有生物素酰化的壳的靶向造影剂时,可以将连接该生物素酰化的靶向配位体的抗生物素蛋白连结物分子给药至该对象。然后将具有生物素酰化的壳的靶向造影剂给药至该对象。该靶向造影剂结合该抗生物素蛋白连结物分子,其被结合至该生物素酰化的靶向配位体,其自身被结合至期望的靶标。通过这种方式,可以用三步法使造影剂靶向至期望的靶标。该中间靶向配位体可以与以上具体所述的所有期望的靶标结合,其对于本领域技术人员应当是清楚的。

[0097] 靶向造影剂或非靶向造影剂还可以包括各种标记物,可检测部分,或标记。因此,配备有靶向配位体的微泡造影剂或合并入该微泡的壳的抗体还可以包括另一可检测的部分或标记。在此处使用时,术语“可检测部分(detectable moiety)”是指任何适合的标记,包括,但不限于,酶,荧光发生团,生物素,发色团,放射性同位素,着色颗粒,电化学物,化学改性或化学发光的部分。

[0098] 如非靶向造影剂一样,靶向造影剂可以被修饰,以实现期望的容积百分比,用于通过过滤步骤高频成像,如通过用多孔膜微米或纳米过滤。在该微泡适于被靶向之前或之后,可以有微泡的尺寸调节。例如,可以在实施以上具体叙述的用于生产靶向微泡造影剂的规程之前选择期望尺寸的微泡群体。

[0099] 因此,对于靶向和非靶向超声造影剂,均可选择期望的体积百分率以增强通过该造影剂的非线性散射的超声成像,并由此增强超声成像。如上所述,可以通过和具有微泡测试样品的所有成分,但微泡尺寸有差异的对照群体进行对比,来选择这种群体。

[0100] 本发明的对比显像剂的给药可以各种方式进行,如的血管内,淋巴内,胃肠外,皮下,肌内,腹腔内,间质组织,高压,口服或肿瘤内地使用各种剂型。一个优选的给药途径是血管内给药。对于血管内的应用,造影剂通常被注射于静脉,但也可以被注射于动脉。给药的应用剂量和给药模式可以根据该对象的年龄和体重,以及特定的计划用途而变化。通常剂量在较低水平被启动,并增加直至实现期望的对比度增强。一般地,根据本发明的实施方式所理解的造影剂以水中悬浮体的形式给药(如在水中或盐溶液中(例如磷酸盐缓冲盐水))。该水可以是无菌的,并且该盐溶液可以是高渗盐水溶液(例如,约0.3至0.5% NaCl),尽管如果期望的话,该盐溶液可以是等渗的。如果期望的话,该溶液还可以被缓冲,以提供pH 6.8至pH 7.4的pH范围。此外,该介质中可以包括右旋糖(dextrose)。

[0101] 该造影剂可以静脉内被给药至实验动物。实验动物包括,但不限于,啮齿类(如小鼠或大鼠)。在此处使用时,术语实验动物也可以用小动物,小实验动物,或对象可互换地使用,其包括小鼠,大鼠,猫,狗,鱼,兔子,豚鼠,啮齿类,等等。术语实验动物不表示特定的年龄或性别。因此包括成熟和新生的动物,而且以及胎儿(包括胚胎),雄性和雌性。

[0102] 在一个实施方式中,造影剂被静脉内给药至小鼠或大鼠。在另一个实施方式中,造影剂被给药进入小鼠或大鼠的尾部静脉。该静脉注射可以单一大剂量形式给药,也可以通过重复注射或连续注入给药。用于该组合物给药的有效剂量和时刻表可以通过实验确定,

这种确定属于本领域普通技术范畴。该组合物的给药剂量范围是足够大的能够产生期望的超声成像效应的剂量。这种效应通常包括,增加的来自该造影剂的反馈,以及减少的来自周围组织的反馈。该剂量不应大至引起不良副作用。一般地,该剂量将随着超声成像方案和期望的成像特性变化,并可以由本领域技术人员确定。可以通过个别研究调整该剂量。剂量可以变化,并可以每天一个或多个剂量给药,持续一天或若干天。可以在造影剂给药后立即发送超声,或在造影剂给药之后任何时间间隔发送超声。超声成像也可以在给药之前开始,持续整个给药过程,并在给药完成后继续。还可以在该造影剂给药之前,期间,或之后的任何离散时间进行成像。

[0103] 用途

[0104] 本发明可被用于将对象(例如,人类或非人类哺乳动物(如小鼠,大鼠,豚鼠,或兔子))的脉管系统成像。以上方法还可以被用于将实验动物的器官成像。该被成像的器官可以包括,但不限于肺,心,脑,肾,肝,和血液。在一个实施方式中,被成像的器官是小鼠或大鼠的器官。该组合物和方法还可以被用于对生理或病理过程成像,如实验动物体内的血管生成或肿瘤症状。

[0105] 可以应用其它常规的用于超声成像的用途,如 Lindner 所述,“利用对比超声和靶向微泡的分子成像”, J Nucl Cardiol 2004 ;11 :215-221。其它用途包括用靶标造影剂对靶标进行分子成像,血管生成成像,及其它医学成像用途(Lyshchik 等人,“利用靶向对比增强高频超声检查法对血管内皮细胞生长因子受体 2 的表达进行分子成像”, J ultrasound Med 2007 ;26 :1575-1586 ;Ritter 等人,“用于医学成像应用的 30 兆赫压电复合超声阵列”, IEEE Ultrason Ferroelec Freq Cont 2002 ;49 :217-230 ;Rychak 等人,“在肿瘤血管生成的小鼠模型中的血管内皮细胞生长因子受体 2 的微超声分子成像”, Mol imaging 2007 ;6 :289-296)。

[0106] 此处描述的方法包括造影剂被超声的脉冲分裂或破坏的实施方式。该超声的脉冲可以由产生成像频率超声的相同或不同的转换器产生。因此,上述方法预计使用复数个超声探针和频率。

[0107] 这些方法的其它可能的用途包括成像液体填充的次微米尺寸的颗粒,其固有地对超声的回声反射性差。通过将该颗粒暴露于高功率的超声脉冲,它们可以被挥发并转化为气泡(Kripfgans 等人, ultrasound Med. Biol. ,26 :1177-1189,2000)。所得气泡可以用此处所述的方法成像,其相对于该液体颗粒具有改善的对比和灵敏度。由于这些液体颗粒比微泡造影剂小得多,他们可以在被挥发和成像之前从该脉管空间逸出。此技术容许这些颗粒在被挥发和成像之前,被靶向至非固定在脉管内皮细胞上的细胞受体。

具体实施方式

[0108] 实施例 1. 图 4 显示了用 21 兆赫线性阵列 (MS-250, VisualSonics, Toronto) 在 24 兆赫的发送频率上采集的数据。该阵列被连接至 VisualSonics Vevo 2100 微超声成像系统。该系统能够波束形成 64 个通道的数据。所得的来自该 64 个通道的总和可以基带正交相位差被数字式记录,并从该系统下载,用于处理和分析。该数据来自于流经组织的组织模拟介质的 MicroMarker (VisualSonics, Toronto) 高频造影剂,采用转相或振幅调整。图 3 是接收到的超声回波的频率图,全部曲线涉及原始的未加工数据(未示出)。如图 4 所示,

转相和振幅调整均在 12 兆赫下检测非线性的分谐波能量。在振幅调整的情况下,在基波频率 (24 兆赫) 检测另外的非线性能量。此外,转相在压制来自组织的信号上较好,特别是在基谐波频带中。通过振幅调整检测到的在该基波频率的残余组织信号实质上是非线性的,尽管该数据是在相对低的声压 (350kPa) 下被采集。

[0109] 通过对图 4 中所示的数据应用带通滤波 (BPF),可以分离特定频带的能量。这种过滤增加了灵敏度,代价是频带宽度 (即,纵向分辨率) 被减少。图 5 描述了该 24 兆赫数据用不同带通滤波在对组织对比率 (CTR) 上的结果。通过应用带通滤波,该 CTR 可以被增加到原始未加工数据之上。此外,图 4 证明了可以通过仅围绕该分谐波信号 (SH BPF) 应用带通滤波利用转相 (PI) 提供的改善的组织抑制 (SH BPF)。在发送频率被增加 (例如增加至 30 兆赫和以上),并且非线性组织信号变得更普遍时,这种组织抑制是被期望的,对于中间频率,例如 15-30 兆赫,可以应用振幅调整 (AM),以在轴向尺寸上比脉冲反转得到的空间分辨率更高的空间分辨率检测分谐波和非线性的基波信号 (SH+FUND BPF)。

[0110] 实施例 2. 向成年雌性小鼠给药以 MicroMarker 造影剂的单一 50- μ l 丸剂 (1.2×10^7 气泡每丸),并使用 Vevo 2100 超声成像平台 (VisualSonics) 用振幅调整在 18 兆赫成像。该非线性的造影剂信号 (右) 和 B 模式图像 (左) 被同时显示于图 6。图像的序列显示了该丸剂随着时间所提供的对比度的增强。该扫描平面被定向从小鼠的背面通过肾的长截面。

[0111] 其它实施方式

[0112] 在此申请全文中,引用了各种出版物。这些出版物的公开内容均以参考方式被合并于此。

[0113] 除非另有明确声明,此处所述的任何方法完全不应被解释为其步骤需要以特定顺序被执行。相应地,在方法权利要求实际上不记载其步骤应遵循的次序时,或在权利要求或说明书中没有特定声明这些步骤将被限定于特定顺序时,无论在何方面都不表示有顺序。这包括任何可能的用于解释的非表达基础,包括:对于步骤或操作流的布置的逻辑内容;来源于语法结构或标点的普通含义;和在说明书中所述的实施方式的数目或类型。

[0114] 对于本领域技术人员而言,在不离开本发明的范围或精神前提下,可以在本发明中做出各种改变和变化。根据对说明书和此处公开的发明的实施的考虑,本发明的其它实施方式对于本领域技术人员是显而易见的。此说明书和实施方式应被认为仅是示范性,其精确范围和本发明的精神由权利要求表示。

[0115] 其它实施方式在权利要求中描述。

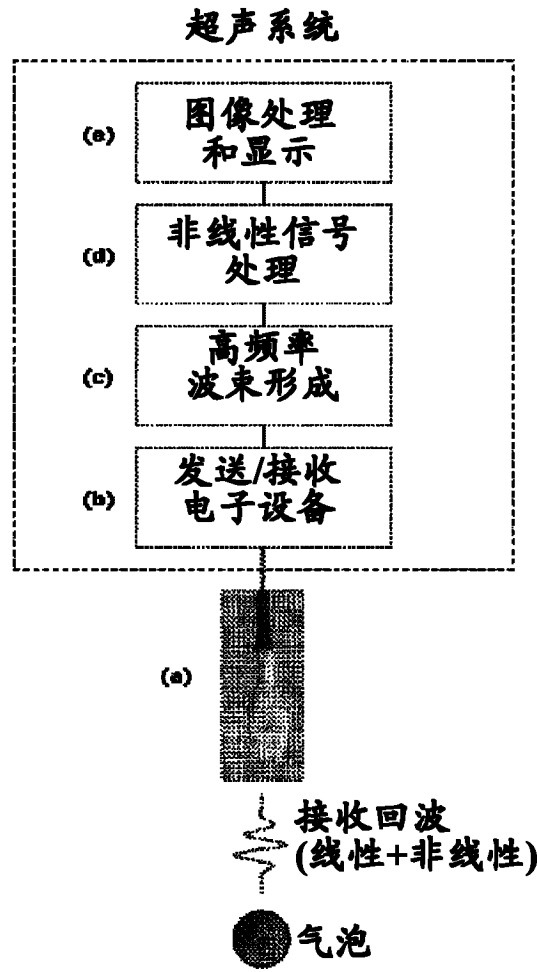


图 1

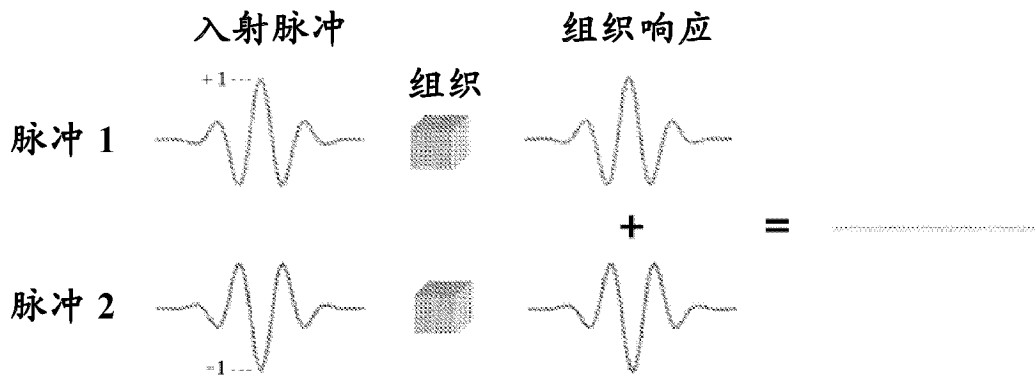


图 2A

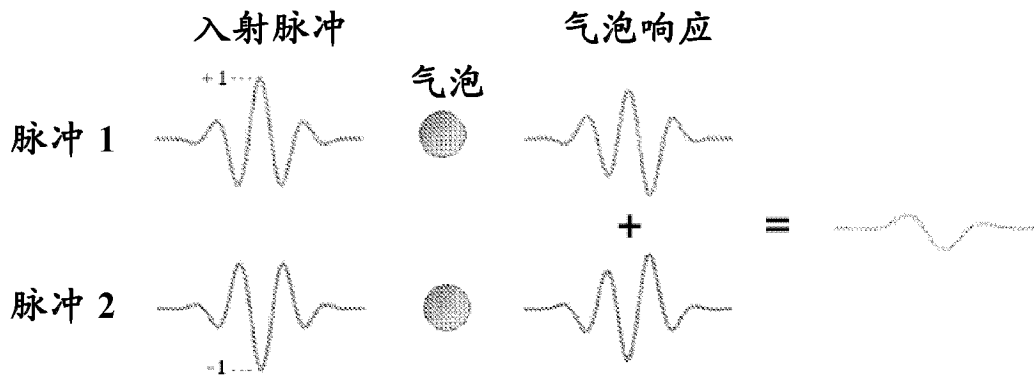


图 2B

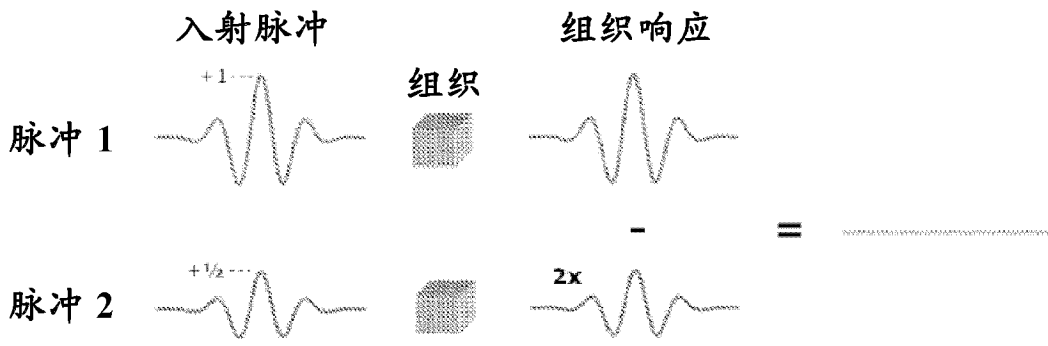


图 2C

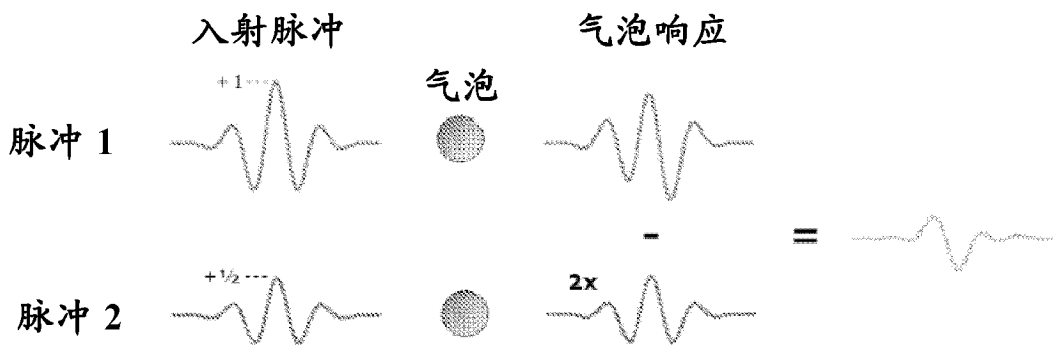


图 2D

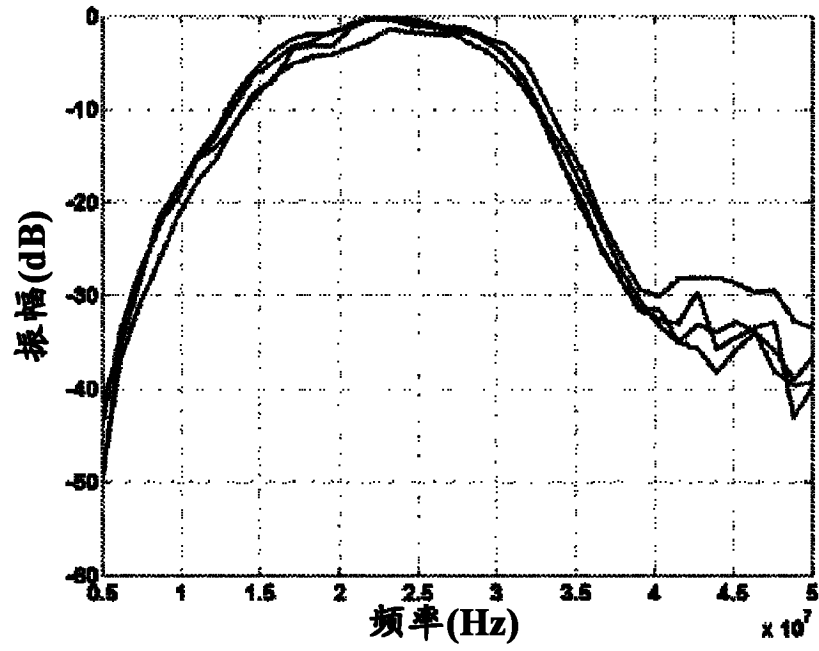


图 3

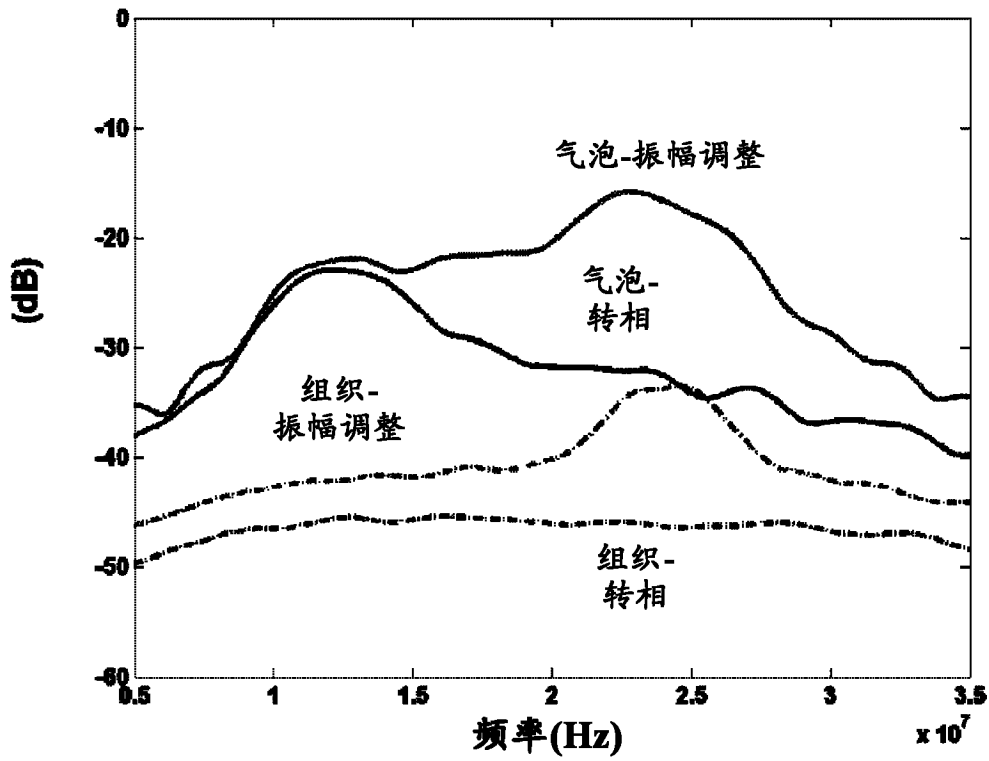


图 4

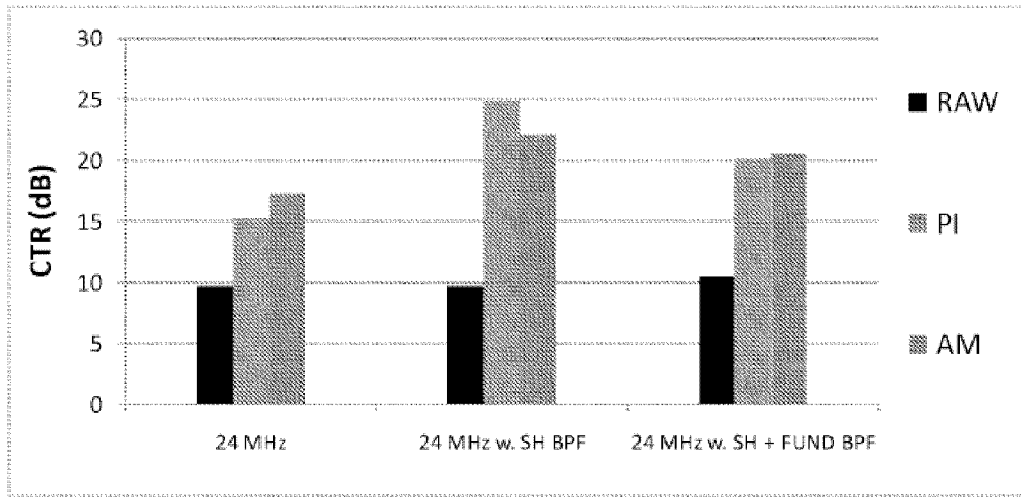


图 5

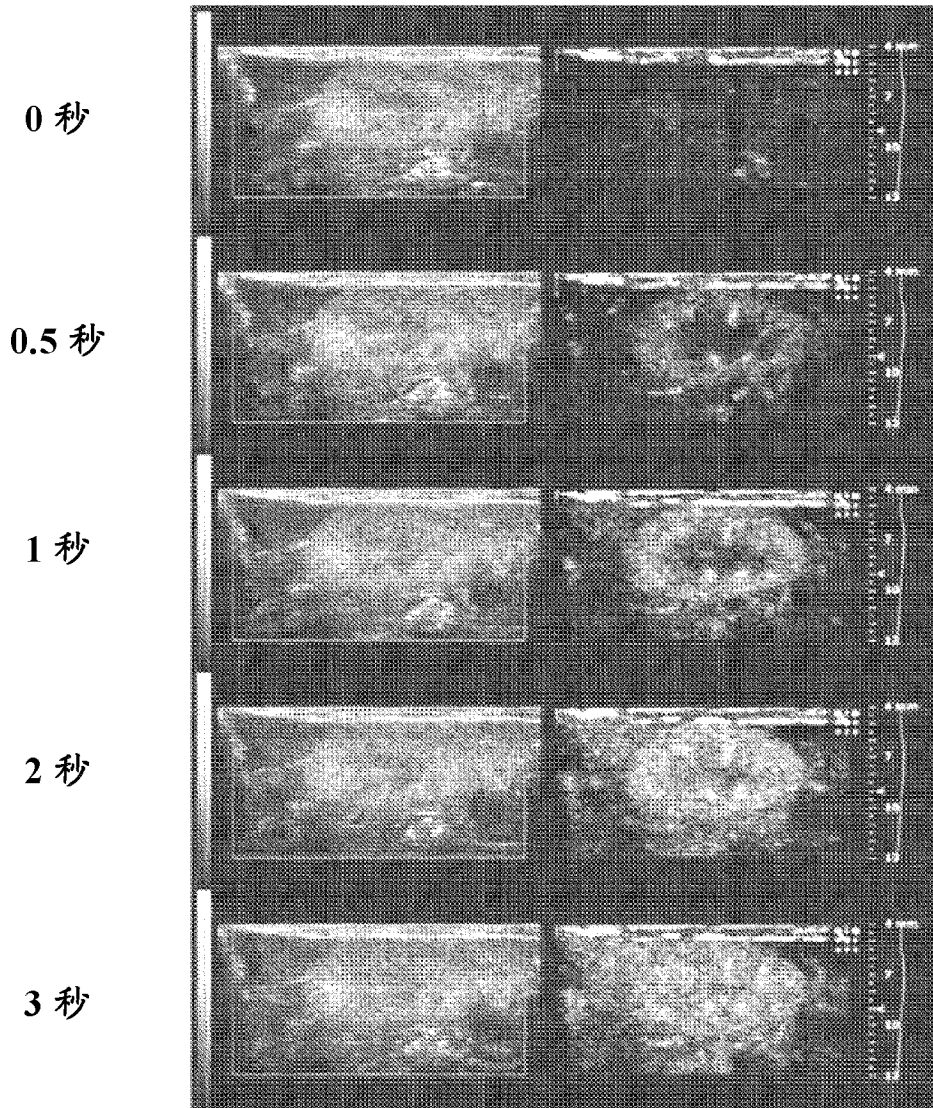


图 6

专利名称(译)	在高频率下用于超声造影剂非线性成像的方法		
公开(公告)号	CN102458257A	公开(公告)日	2012-05-16
申请号	CN201080026944.6	申请日	2010-04-19
[标]申请(专利权)人(译)	视声公司		
申请(专利权)人(译)	视声公司		
当前申请(专利权)人(译)	视声公司		
[标]发明人	安德鲁·尼德雷斯 詹姆斯·梅希 德西蒙·希尔森		
发明人	安德鲁·尼德雷斯 詹姆斯·梅希 德西蒙·希尔森		
IPC分类号	A61B8/00		
CPC分类号	A61B8/13 G01S7/52039 A61B8/14 A61B8/543 G01S15/8956 G01S7/52038 A61B8/481 G01S15/108 A61B8/06 G01S15/8959		
代理人(译)	吴杰		
优先权	61/170451 2009-04-17 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明应用交互相和/或振幅的多个超声脉冲发射，以在高频(≥ 15 兆赫)下于活组织内检测来自微泡造影剂的非线性基谐波和分谐波信号，例如，采用线性阵列传感器。由于组织中的非线性超声传播，可以显示出对组织对比率(contrast-to-tissue, CTR)随着超声频率增加而减少。然而，使用非线性的基谐波分量之外的分谐波信号，而不使用常规的在较低频率使用的二次谐波，可提供可观的信号强度以克服非线性组织传播的限制。另外，该方法能够在所需频率为20兆赫以上时，切换为单纯地交互转相探测，和该分谐波频带的带通滤波联合，在该频率增加时最小化CTR的损失。

