

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00804860.6

[43] 公开日 2002 年 4 月 3 日

[11] 公开号 CN 1343107A

[22] 申请日 2000.3.10 [21] 申请号 00804860.6

[30] 优先权

[32] 1999.3.12 [33] US [31] 09/267,238

[86] 国际申请 PCT/US00/06368 2000.3.10

[87] 国际公布 WO00/53096 英 2000.9.14

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.11

[71] 申请人 梅德拉股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 D·M·克里弗斯 A·E·乌伯三世

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

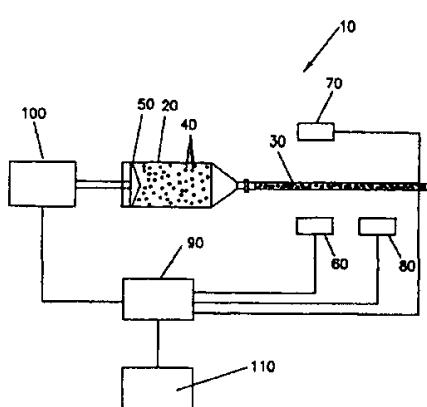
代理人 李玲

权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图页数 3 页

[54] 发明名称 控制对比度增强的成像过程

[57] 摘要

一种将其中含有超声波对比度增强剂的介质传递给病人的系统，包括对介质加压的加压装置、连接加压装置与病人的流体路径和与加压装置或流体路径可操作地相关的浓度传感器。对比度增强剂的浓度较佳地是在将介质注射到病人体内期间通过浓度传感器测量的，以有助于控制传递系统和/或成像过程。



ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

---

1. 一种控制把包含对比度增强剂的介质传递给病人的装置，所述系统包括：

用于传递介质的流体传递装置(10, 210)；以及

设置在所述流体传递装置与所述病人之间的流体路径(30, 250)；

其特征在于还包括

与所述流体传递装置或所述流体路径中至少一个可操作地相关的传感器(60, 70, 270)，所述传感器可操作地测量所述介质中对比度增强剂的性质。

2. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于进一步包括与所述传感器通信联系的处理单元(90, 290)，所述处理单元可操作地产生至少部分地从所述对比度增强剂的测量特性导出的控制信号。

3. 如权利要求 2 所述的装置，其特征在于进一步包括与所述处理单元通信联系和可操作地与所述流体传递装置相关的控制器(296)，所述控制器响应于由所述处理单元产生的控制信号可操作地控制所述流体传递装置。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的装置，其特征在于进一步包括与所述处理单元通信联系的成象装置(300)，所述成象装置响应于由所述处理单元产生的控制信号可操作地产生病人的图象。

5. 如权利要求 4 所述的装置，其特征在于：所述成象装置(300)可操作地产生对应于图象特性的图象信号以及将该图象信号发送到所述处理单元，基于该图象而控制传递操作。

6. 如权利要求 2 所述的装置，其特征在于进一步包括与所述处理单元通信联系和与所述流体传递装置和所述流体路径中至少一个可操作地相关的搅拌机构(310)，所述搅拌机构响应于由所述处理单元产生的控制信号可操作地搅拌所述介质。

7. 如权利要求 6 所述的装置，其特征在于：所述搅拌机构(310)响应于所述处理单元的控制信号可操作地准备注射的介质。

8. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于：所述对比度增强剂包括悬浮在所述介质中的微气泡或微颗粒(40, 220)。

9. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于：所述对比度增强剂的特性是

在将介质传递给病人的期间测量的。

10. 如权利要求 2 所述的装置，其特征在于进一步包括与所述处理单元通信联系的用户接口(110, 330)，所述用户接口可操作地将对比度增强剂的测量特性提供给操作人员。

11. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于：由传感器测量的对比度增强剂的特性包括浓度或尺寸分布。

12. 如权利要求 2 或 11 所述的装置，其特征在于进一步包括与所述处理单元通信联系并与所述流体传递装置或所述流体路径中至少一个可操作地相关的调整器(260)，所述调整器响应于由处理单元产生的控制信号可操作地控制介质中对比度增强剂的特性。

13. 如权利要求 12 所述的装置，其特征在于：所述调整器(260)包括浓度调整器。

14. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括容器或加压装置。

15. 如权利要求 14 所述的装置，其特征在于：所述容器包括注射器(20)，所述加压装置包括可移动地设置在所述注射器中的柱塞(50)。

16. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括蠕动泵。

17. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括滴注包。

18. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括齿轮泵。

19. 一种控制把包含对比度增强剂的介质传递给病人的方法，其特征在于所述方法包括：

    提供用于传递介质的流体传递装置(10, 210)；

    提供设置在所述流体传递装置与所述病人之间的流体路径(30, 250)；

    提供与所述流体传递装置或所述流体路径中至少一个可操作地相关的传感器(60, 70, 260)；以及

    测量所述介质中对比度增强剂的特性。

20. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于进一步包括：

提供与所述传感器通信联系的处理单元(90, 290)，所述处理单元产生至少部分地从对比度增强剂的测量特性导出的控制信号。

21. 如权利要求 20 所述的方法，其特征在于进一步包括：

提供与所述处理单元通信联系并与所述流体传递装置可操作地相关的控制器(296)，所述控制器响应于由处理单元产生的控制信号可操作地控制流体传递装置。

22. 如权利要求 20 或 21 所述的方法，其特征在于进一步包括：

提供与处理单元通信联系的成象装置(300)，所述成象装置响应于由处理单元产生的控制信号可操作地产生病人的图象。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其特征在于：所述成象装置(300)可操作地产生对应于所述图象特性的图象信号并将该图象信号发送到处理单元，以基于该图象而控制传递操作。

24. 如权利要求 20 所述的方法，其特征在于进一步包括：

提供与处理单元通信联系并与流体传递装置和流体路径中至少一个可操作地相关的搅拌机构(310)，所述搅拌机构响应于由处理单元产生的控制信号可操作地搅拌介质。

25. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于：所述搅拌机构(310)响应于处理单元的控制信号可操作地准备注射的介质。

26. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于：对比度增强剂包括悬浮在介质中的微气泡或微颗粒(40, 220)。

27. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于：对比度增强剂的特性是在将介质传递给病人的期间测量的。

28. 如权利要求 20 所述的方法，其特征在于进一步包括：

提供与处理单元通信联系的用户接口(110, 330)，所述用户接口可操作地将对比度增强剂的测量特性提供给操作者。

29. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于：由传感器测量的对比度增强剂的特性包括浓度或尺寸分布。

30. 如权利要求 20 或 29 所述的方法，其特征在于进一步包括：

提供与处理装置通信联系并与流体传递装置或流体路径中至少一个可操作地相关的调整器(260)，所述调整器响应于由处理单元产生的控制信号可操

作地控制介质中对比度增强剂的特性。

31. 如权利要求 30 所述的方法，其特征在于：所述调整器(260)包括浓度调整器。

32. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括容器和加压装置。

33. 如权利要求 32 所述的方法，其特征在于：所述容器包括注射器(20)，所述加压装置包括可移动地设置注射器内的柱塞(50)。

34. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括蠕动泵。

35. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括滴注包。

36. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于：所述流体传递装置(10, 210)包括齿轮泵。

37. 如上述一项或多项权利要求所述的方法，其特征在于进一步包括：

响应于对比度增强剂的测量特性控制介质的传递或者结合介质的传递进行的成象过程中的至少一个。

38. 如上述一项或多项权利要求所述的方法，其特征在于：介质的传递是通过调节流体传递装置的介质传递流速而控制的。

39. 如上述一项或多项权利要求所述的方法，其特征在于：介质的传递是通过介质中对比度增强剂的选择性消灭而控制的。

40. 如上述一项或多项权利要求所述的方法，其特征在于：介质的传递是通过产生介质中附加对比度增强剂而控制的。

41. 如上述一项或多项权利要求所述的方法，其特征在于：介质的传递是通过控制介质的搅拌水平而控制的。

# 说 明 书

---

## 控制对比度增强的成象过程

5

### 发明背景

本发明一般涉及对比度增强成象过程的控制，尤其涉及控制将对比度剂传递给病人的成象过程的装置、系统和方法。

超声波成象是通过将超声波能量传播到体内并分析反射的超声波能量建立人体内部的图象的。在输出图象的灰度等级或颜色上，反射能量的差别显然是不同的。对于其他医学成象过程，能够把对比度增强液体(通常称为对比度介质)注入到体内，以增强反射能量的差别，由此增强操作人员观看的图象上所显示的对比度(即图象对比度)。

对于超声波成象，最常见的对比度介质包括悬浮在其中的许多小气泡(有时称为微气泡)。气泡密度与水相比时的差别，以及它们在透声率上的差别使得小气泡成为散射超声波能量的优良手段。小的固态颗粒也能够起散射超声波能量的作用。这种颗粒通常在直径1至10微米(即 $10^{-6}$ 至 $10^{-5}$ 米)的量级上。这些小颗粒能够安全地通过血管床，在有些情况中穿过肺循环。对于在妇科学应用中诸如对输卵管开放评估的非血管应用，也采用对比度剂。

适合于超声波使用的对比度介质可以以多种形式提供。这些对比度介质中有一些是粉末，在使用之前才将液体加入其中。粉末颗粒引起气泡绕其聚结。粉末必须与液体混合，混合体必须用适量的力量进行搅拌以获得气泡的最佳产生。另一种类型的对比度介质是以液体形式提供的，它需要低压或压力激活。第三种类型的对比度介质是被有力地搅拌的液体。没有固体颗粒起核的作用，但是液体是几种液体成分的混合物，产生相对稳定的小气泡。第四种类型的对比度介质使用充有气体的“硬”球。这些对比度介质通常作为粉末提供，与液体相混合。目的是使球悬浮在液体中而不破碎它们。即使这种球具有与液体相比较硬的壳，但是它们十分小和相对较脆的。对于固体颗粒本身也可以起散射超声波能量的作用，但是固体球的声学特性不象气体的那样，不同于水的。然而，固体颗粒具有坚固得多和持续时间长的优点。

30 适合于增强超声波成象对比度的诸如微气泡(液体或气体)、微球体和固体

颗粒悬浮或分散实体这里被称为对比度增强剂/颗粒。采用这些增强剂存在几个问题，包括：(1)制备过程(混合，搅拌、压力激活)中的偏差会导致微球体或颗粒浓度的偏差，影响最终成象过程；(2)有些增强剂在制备之后随时间而劣化，引起微气泡或颗粒的浓度降低；(3)微气泡增强剂在给药之前或期间还会受压力的不利影响，通过增大大气体扩散率或者来自传递或压力效应的对囊壳损坏而引起微气泡消灭。这还会影响微气泡浓度。

对比度增强剂还增强其他模式的超声波成象。例如，当微气泡、微球或颗粒沿血液流被携载时，反射能量是多普勒频移。这一多普勒频移允许估测出血流的速度。还可以激励气泡，使它们以入射超声波能量的谐波辐射超声波能量。使用对比度介质的这一谐波成象可以用于增大对比度增强剂的有效性。

在如上所述的混合/准备之后，使对比度介质流入到注射器或其它容器中，注射到病人体内。典型地，流体被注射到病人手臂上的静脉中。血液稀释并遍体携载对比度介质，包括被成象的人体区(即 ROI 的感兴趣区)。如上所述，按照诊断或治疗的需要，也可以将比度介质注射到其他身体腔位或组织。

用于注射对比度介质的微处理器控制的动力驱动注射器正变得越来越常见。使用这种动力驱动的注射器具有在长时间内维持一致流动，由此在血流中提供恒量对比度介质的优点。然而，如果在流动中每单位体积的对比度增强颗粒太少，将不足以取得图象增强以及不能作出诊断。如果存在的对比度增强颗粒太多，太多的能量被反射，导致超声波接收器模糊或饱和。

因此，尽管动力注射器能够以恒定流速注射对比度介质，但是通常必须是每个流体体积注射恒定数目的对比度增强剂，以提供恒定的图象对比度。然而，由于气体明显地比水和其他液体密度小，气体气泡在液体中将上升。上升速率与气体气泡的直径有关，这一密度差提供了在初始混合期间快速分离大气泡的有用工具。然而，图象增强所需的小气泡也将缓慢地上升。另一方面，固体颗粒将趋向于沉降或沉积，因为大多数固体比水密度更大。在对比度介质的初始混合与注射到病人体内之间可能经过了若干分钟，或者注射本身可以持续几分钟。如果颗粒的浓度变化，图象对比度将劣化，如上所述。

每个体积的特定对比度介质的对比度增强剂的数目(以及因而图象对比度)在注射过程期间为什么会变化，还有许多其他原因。例如，初始混合可能没有导致均匀分散或悬浮。同样，特定对比度介质的气泡或微球在对比度介质混合

/制备、存储或传递中所经历的条件下可能被消灭。

因此，迫切地需要开发在超声波成象过程中控制传递给病人的对比度增强剂的浓度系统和方法。

5

## 发明概要

本发明提供将其中含有例如超声波对比度增强剂的介质传递给病人的系统、装置和方法。本发明包括对介质加压的加压装置(如泵)、连接泵与病人的流体路径和与流体路径通信联系的传感器。

在一个实施例中，本发明包括一种将其中有对比度增强剂的介质传递给病人的系统。该系统包括存放介质的容器、对容器中介质加压的加压装置、连接加压装置与病人的流体路径、和与容器、加压装置或流体路径中至少一个通信联系的传感器。该传感器可操作地测量对比度增强剂的特性。

可以由传感器测量的特性包括浓度和尺寸分布，但是不局限于这些。此外，例如，对比度增强剂的浓度可以在将介质注入到病人体内之前或期间由传感器15 测量。

在一个较佳实施例中，传感器测量对比度增强剂的特性，以控制介质的准备、介质的传递和/或结合介质的传递进行的成象过程。

对比度介质包含与照射到体内的能量相互作用的产生图象的对比度增强剂。能量可以是超声波或者电磁辐射。常用的电磁能量包括X射线和光。对比度增强剂包括(但是不限于)有或者没有固体心或核的微气泡、相对坚硬壳体充20 有气体或液体的微球、相对柔软壳体充有气体或液体的微脂体、固体微粒、或者与对比度介质中液体不混合的液体的微球。涉及两种不相混合材料或不同相材料的任何对比度介质能够从本发明受益。对比度增强剂材料的分子溶解在对比度介质的液体中的对比度介质能够在某种程度上在从本发明受益，它们从25 两种不同相相混合或者在存储或使用期间它们可以分离。

本发明较佳地进一步包括发送对应于对比度增强剂测量浓度或其他特性的数据的通信单元。可以采用与该通信单元通信连接的用户接口(包括例如显示单元)将浓度或其他数据提供给操作者。用户接口还适合于由操作者输入数据。

30 较佳地，本发明还包括与该通信单元通信联系的处理单元。这一处理单元

较佳地包括一控制单元，该控制单元适合于发送至少部分地基于从通信单元接收的浓度或其他数据的控制信号。

本发明还可以包括控制注入介质的加压的泵控制器。泵控制器较佳地与处理单元通信连接，从而使泵控制器的操作响应于处理单元的控制信号(即受其  
5 控制)。

本发明较佳地进一步包括诸如超声波扫描单元的成象单元，产生病人的对比度增强图象。成象单元较佳地与处理单元通信连接，从而使成象单元的操作响应于处理单元的控制信号或者受其控制。成象单元还可以适合于将对应于图  
10 像特性的信号发送到处理单元，从而基于成象单元的信号能够控制其他传递操作。

本发明可以进一步包括在介质注入之前或期间对介质进行搅拌的搅拌机构。搅拌机构较佳地与处理单元通信连接，从而使搅拌机构的操作响应于处理单元的控制信号或者受其控制。

在例如对比度增强剂包括悬浮在介质中的微气泡或者微球的情况下，本发明  
15 可以进一步包括对比度增强剂浓度调整器，它可操作地稀释、破坏或消灭受控制部分的微气泡或微球以控制其浓度。气泡浓度调整器较佳地与处理单元通信连接，从而使气泡浓度调整器的操作能够响应于处理单元的控制信号或者受其控制。

本发明还提供一种将其中含有对比度增强剂的介质传递给病人的方法。该  
20 方法包括在将介质传递给病人之前或期间测量对比度增强剂的特性(例如浓度或尺寸分布)以控制传递的步骤。

此外，本发明提供一种制备其中有对比度增强剂的介质的方法。该方法包括在介质制备期间测量对比度增强剂的浓度或其他特性以有助于适当制备介质的步骤。同样，本发明提供一种制备其中有对比度增强剂的对比度介质的系统，  
25 包括混合容器、搅拌混合容器内物质的搅拌机构和适合于测量容器内对比度增强剂的浓度或其他特性的传感器。

本发明再进一步提供一个流体路径元件，与将其中有对比度增强剂的介质传递给病人的系统协同工作。系统包括对介质加压的加压装置、连接加压装置与病人的流体路径、和与加压装置或流体路径中至少一个通信联系的传感器，  
30 如浓度传感器。对比度增强剂的浓度或其他特性是(在介质传递给病人之前或

期间)由传感器测量的。流体路径元件较佳地包括流体能够通过其流动的导管和与浓度传感器物理匹配的耦合器。耦合器较佳地由注模聚合物材料制备而成。

浓度已知并可重复的诸如微气泡剂的对比度增强剂对于对比度介质的制  
5 备直到获得一致的成象结果是重要的。本发明能够与注射系统(自动或手动)一  
起工作，在注射之前或者期间测量这些对比度增强剂的浓度和/或尺寸分布。  
有关增强剂浓度和/或尺寸分布的最终信息/信号能够用于例如校正诊断效用  
10 的图象或者实时用于自动注入系统以动态地控制流速和更精密地控制增强剂  
传递和增强剂的血管浓度。浓度和/或尺寸分布信息还可以用于在增强剂被注  
射到病人体内之前或是通过混合或是受控气泡调整/消灭而控制传递路径中的  
微气泡浓度和/或尺寸。通过传递已知浓度和尺寸分布的增强剂，能够观察增  
强的时间过程，打开了测量剂量响应和指示超声波对比度的稀释应用的道路。  
起码，测量能够用于指示何时增强剂已经被破坏或者可能是无效的，防止无用  
或次最佳成象过程。

15 通过参考以下的详细描述和附图将能进一步理解本发明及其附带优点。

### 附图简述

图 1 示出本发明的对比度增强剂浓度测量系统的一个实施例。

图 2 示出本发明的传递系统的一个实施例。

20 图 3 示出适合于最佳化地把能量发达到测量微观颗粒浓度的流体的流体  
路径元件的一个实施例。

### 本发明的详细描述

许多增强剂的微气泡浓度通常在每毫升约  $1 \times 10^8$  至  $1 \times 10^9$  的量级上。当  
25 前可提供使用的经过肺试剂的平均气泡尺寸范围通常约为 2 至  $10\mu\text{m}$ 。微气泡  
浓度和尺寸分布影响图象增强的实现。本发明发明人已经发现可以采用诸如光  
学和超声波技术的特定技术来测量对比度增强剂浓度和/或尺寸，以便更好地  
控制对比度传递系统的数个操作方面。

图 1 示出一个系统 10，包括注射器 20 和作为流体路径一部分的连接器管  
30。然而对于本领域专业技术而言显然地，可以将本发明的系统和方法应用到

任何一种类型的流体传递系统(例如蠕动泵、滴注包、齿轮泵等)，不论是自动还是手动操作的。

在图 1 中，注射器 20 包含含有气泡 40 的对比度介质/增强剂，包括可移动的活塞 50，用于对对比度介质加压。连接器管 30 将流体从注射器 20 传递到 5 病人的注射部位，典型地通过静脉注射导管。连接器管 30 可以用诸如 Luer 配合器(图中未示出)的连接装置附着于注射器 20。注射器 20 和连接器管 30 较佳地是消毒的，以防止被连接病人的生物污染或感染。

包括超声波发射器 60 的传感器较佳地附着于连接器管 30 的壁，使连接器管 30 的含量受超声波能量的作用。由于与连接器管 30 的壁可靠地接触以发射 10 超声波能量是较佳的，可以采用流体路径的惯用模制部分，正如下文联系图 3 将详细讨论的。对于传感器的元件，还可以与连接器管一体化，或者作为流体路径内一个可随意使用元件的一部分。

在本实施例中，传感器较佳地还包括位于连接器管 30 的与发射器 60 相对一侧上的超声接收器 70，接收所发射的超声波能量。发射器 60 和接收器 70 15 也可以合并在一起，作为一个夹在连接器管 30 上的单个单元。这一安排是为以透射模式工作而配置的。发射器 60 和接收器 70 的功能也可以通过反射模式工作的单个单元来进行。反射模式基本上是超声波成象单元的工作模式。可以采用第二发射器 80 使流体路径受超声波作用，以利用微气泡 40(以下作进一步 20 详细描述)的拍频谐振效应。或者发射器 80 可以象接收器那样工作，接收某些散射能量。

信号处理器 90(例如包括微处理器)可以产生所发射的超声波信号、对接收信号进行放大、考虑到所采用的安排，确定试剂 40 的浓度、以及将控制信号传送到例如所附的动力推动注入器 100 和/或操作员显示器 110。可以以各种各样的方法使用控制信号。一种方法是如果介质中颗粒的浓度降低则增大注入的 25 流动速率(毫升/秒)从而能够每秒传递固定数目的颗粒。

根据系统中所包含的元件，有几种不同类型或模式的传感器或发射器/接收器可供本发明使用。为了说明起见，以下将描述几种结构或工作模式。

### 透射型操作

透射型操作适合于含有固体颗粒或者呈现出超声波信号衰减随气泡浓度 30 和/或尺寸分布变化关系的对比度增强剂使用。在这种结构中，超声波能量是

从超声波发射器 60 发射的，发射能量在流体路径另一边用超声波接收器 70 直接接收。存在的微气泡将散射一部分发射能量，从而根据微气泡浓度仅仅接收一部分发射能量。(在图 3 中，声束 119、120 和 121 被散射，声束 122 被透射)。透射率的降低也称为声束衰减。

5 对于含有固体颗粒的增强剂，除了散射能量之外，颗粒还吸收能量，这是通过称为“相对运动”的机构发生的。(这在图 3 中示出，声束 123。)由相对运动引起的衰减变化随颗粒浓度以及颗粒与周围介质之间密度差的平方线性地增大。Parker, K. J. 等人，“A Particulate Contrast Agent with Potential for Ultrasound Imaging of Liver”，Ultrasound in Medicine and Biology  
10 Vol. 13, No. 9, p. 555, 561(1987)。

在一个较佳实施例中，发射和接收元件可以被物理地附着在一起，从而使管道或其他流体路径元件能够被固定在这两个元件之间。另外，这两个元件可以放置在夹在管道上的夹子夹上型组件上。

15 发射器 60 的超声波信号强度较佳地足以测量透射率或反射/响应的变化，但是不能大到由来自发射器 60 换能器的过量能量损害微气泡 40。否则测量本身会影响介质的微气泡浓度。然而，如果需要的话，发射器 60 可以用足够的功率进行工作，以选择性地销毁微气泡 40，控制其浓度。

### 反射型背向散射操作

用这种技术，测量来自发射的超声波能量的反射背向散射，以确定微气泡  
20 浓度。发射超声波能量，测量接收到的背向散射量。在图 3 中，声束 119 是背向散射的。可以发射超声波能量并由同一元件即超声波发射器/接收器接收。这种模式类似于由超声波扫描仪使用的结构，但是比其简单得多。仅仅需要一个发射/接收元件，不存在通过物理运动或是相控阵技术的元件的扫描。由信号处理器 90 测量从发射能量接收的背向散射量，以确定试剂中微气泡的浓度。  
25 当存在许多气泡 40 时，背向散射能量的水平将是高的。存在的背向散射量是许多参数的函数，除了气泡浓度外，这些参数包括例如液体、气泡尺寸和所用的超声波能量的频率。

物质引起超声波能量背向散射的能力还依赖于该物质的许多其他特性，如其被压缩的能力。利用称为“散射截面”的物质引起背向散射的能力的特定测量方法对不同的物质作比较。特定物质的散射截面与散射体的半径成正比，还

取决于超声波能量的波长(即 1/频率)以及物质的其他物理特性。见美国专利 5,611,344。当存在许多气泡 40 时, 散射能量的水平将是高的。

以反射型背向散射模式的操作具有附加的优点, 即如果超声波能量的入射矢量在流体流动方向上具有足够大的分量则能够测量移动气泡的多普勒频移。

5 然后这可以提供流动速率的测量。这一信息对于基于非注射器泵中流动速率控制或者对于检测诸如流体阻断或者流动停止的状况是有用的。

### 反射谐波操作

反射谐波操作结构类似于反射背向散射操作所用的结构, 仅仅是介质被一种频率的超声波作用, 以一个谐波或者发射频率的谐波组合接收背向散射。(频率  $f$  的谐波是  $f$  的整数倍。)根据它们的尺寸, 在某些频率下, 微气泡 40 与施加的超声波场谐振。气泡 40 与入射声波引起的压力振荡而一致地增大和/或变小。对于足够大的功率电平, 超声波场中谐振振荡包含气泡壁的非线性运动。这一非线性运动产生能够被超声波换能器检测的谐波。

15 谐波模式成象与一些增强剂一起使用, 在一些激励频率的谐波上显示截然不同和相对较大的响应。采用这种结构, 发射元件较佳地具有足够的带宽, 以发射和接收谐波以及有足够的灵敏度, 以检测谐波响应。较佳地, 在这一实施例中它可以具有分别的分别与发射和接收频率相匹配的发射和接收元件。

另外, 通过对发射频率扫描以及观察频率范围上的谐波响应, 可以收集有关气泡浓度与液体中气泡尺寸函数关系的信息。谐波响应的幅度与特定尺寸的20 气泡浓度有关, 因为各个气泡的谐振频率是其尺寸的函数。这尤其可以用于谐波成象或药物传递应用。

基于背向散射或谐波测量技术的结构可能更适合于含有微气泡的微颗粒物质的试剂(例如, 德国 Schering AG 公司提供的 Levovist<sup>TM</sup>)。由于物质在气泡被消灭后仍然存在, 寻找气泡响应的背向散射技术会比透射方法给出气泡浓度的更好指示, 透射方法会受试剂中固体颗粒的影响。

### 反射拍频操作

反射拍频操作涉及当两个不同频率的相遇信号通过混合合并时检测由微气泡产生的非线性和拍频和差拍频。见美国专利 5,601,086。该技术应用于体液中或一般液体中的微球浓度。

30 参考图 3, 来自超声波发射器 60 的发射能量通过连接器管道 30 引导到流

体。采用第二发射器 80 以第二频率在相同区域上发射能量，第二频率也接近微球的谐振频率。微球相互作用并发射这两个频率的和和差。采用接收器 70 检测和频率和差频率，它们是微气泡浓度的函数。

### 光学漫射方法

5 另一种操作方法是通过光学漫射测量检测微气泡浓度的变化。在这一应用中，可以采用许多波长(频率)的电磁辐射，甚至低到直流电流。正如超声波的一样，光学散射是颗粒数目及其有效截面散射面积的函数。再有，可以用图 3 作讨论。来自光源或发射器 60(如激光二极管或其他发光器件)的准直光束可以通过相对透明的适配器 35 被耦合到充有增强剂的管道或容器(一段流体路径)。  
10 用方向向着该容器的光学传感器/接收器，如光电晶体管元件 70 或 80 能够测量光学漫射或散射。光电晶体管可以与放大器(图中未示出)的输入端相连接，以获得可利用的高电平的输出信号。

对于最佳散射测量，可以将光学传感器 80 定向为垂直于来自光源 60 的光束，从而不能测量直射光束的能量，而仅仅测量散射分量。所用的腔体较佳地 15 为尽可能透明，以致于不会引入任何附加漫射或者来自其内表面的镜面反射效应。为了消除环境光源的潜在噪声效应，光源和传感器较佳地被封闭在外壳内，以吸收其中的反射光。另外，光源可以是脉动的，接收器可以采用斩波放大器，也称为锁定放大器，以测量漫射的小变化以及排斥来自环境光源的测量偏差。此外，通过利用两个检测器 70 和 80，可以利用散射光与透射光之比以及保持 20 与光源强度的变化无关。这是重要的，因为光源通常随时间而退化并随电源偏差而波动。

有几种其他方法可以用于对悬浮物中少量试剂的浓度测量或颗粒尺寸测量。这些方法包括激光反射、衍射、混浊性和光子迁移法。

对于诸如 Levovist 的颗粒基质微气泡试剂，相信将存在由混合物中颗粒 25 基质导致的散射和由附着于基质的微气泡导致的某种附加散射的基本分量。当气泡漫射到周围液体中或者被消灭时，介质的光学漫射特性会发生变化。通过散射测量仅仅测量基质颗粒的浓度，这可能会获得微气泡浓度的适当估测值。对于在颗粒或微气泡密度上相对较高的试剂，可能需要使用具有相对较小尺度的透明容器，从而使散射光不被周围体积的介质重新吸收。另一种解决方法是 30 使介质稀释某一已知量，以降低会发生光散射的程度或者增大光源的强度。通

过改变透射率或者介质的光学密度也可以测量微气泡浓度变化。这种方法将要求介质通过的光学路径长度足够长，足以让光学密度的变化被检测出，但是足够短，以致于获得测量的信号。

5 微颗粒的荧光是能够用于测量微颗粒浓度的另一种机制。将一种波长的电磁辐射发射到流体，以及通过微颗粒发射另一种波长的辐射。

以上揭示的方法将能量发射到流体中并测量能量在某一部位上的透射和/或反射。图 3 一般地示出了这些测量方法。在图 3 中，元件 60 是能量(超声波或电磁能量)源。由元件 70 和/或 80 和/或 60 接收该能量。元件 35 以可重复方式将能量耦合到流体中。在较佳实施例中，元件 35 是注模的，具有精密和可重复尺寸。标准压延的管道通常不是足够可重复的，尽管精密挤压技术是可行的。另外，可以用几个路径(如利用 60 至 70 和 60 至 80 二者)来补偿挤压变化能力。元件 35 可以被注模到注射器的颈部或者可以在管子的任何一端成为连接器的一部分，用于将流体传导到病人。也可以简单地将注模元件 35 插入流体路径管道 30。元件 35 的较佳材料是聚碳酸酯，它是透明的且易于注模。对于超声波透射，也可以采用聚丙烯。

#### 具有对比度增强剂浓度测量和操作控制的传递系统

图 2 示出将对比度增强剂(例如气泡 220 悬浮在流体中)传递到病人 230 的传递系统 210 的另一个实施例的方框图。在这个实施例中，注射器或加压器皿 240 驱动流体通过流体路径 250。流体路径 250 可以穿过气泡或者对比度增强剂浓度调整器 260，后者通过例如选择行地消灭气泡 220 能够影响增强剂的增强特性。气泡 220 可以通过用超声波能量使流体受超声波作用，在介质中产生局部温度或压力变化或者通过机械搅拌而被消灭。

25 消灭流体路径中微气泡的能力为改善和更好地控制成象过程带来了机会。正如以上讨论的，气泡可以通过用足够的超声波能量使增强剂受超声波作用而被消灭，尤其是如果能量是在感兴趣的气泡的谐振频率上时。由于气泡壁的机械谐振是气泡尺寸的函数，可以用适当的功率和频率设定来有选择地降低特定尺寸的气泡的浓度。这种选择性消灭允许控制气泡尺寸分布。微气泡可以在流体路径中被消灭，作为维持对比度试剂浓度的一部分策略。

流体路径 250 继续通过浓度传感器 270，类似于结合图 1 所描述的，然后 30 继续通过病人接口 280 到病人 230 的注射部位。传感器 270 的输出传送到处理

单元 290，它可以包括提供供传递系统 210 使用的浓度数据的浓度测量和信号处理单元 294 和电子控制系统 296。对应于浓度数据的信号可以从控制系统 296 送至传递系统 210 中的任何装置，例如包括成象单元，如超声波扫描仪 300。控制信号可以被用于例如调节图象(例如通过增大或减小增益)、作为文件一部分提供浓度信息、和/或在成象过程中辅助诊断。信息也可以较佳地从成象单元 300 送至控制系统 296 或处理单元 290，例如控制其他装置，如使颗粒在流体中浓度均匀化的搅拌机构 310(包括例如机械搅拌器 314)、动力驱动注射控制单元 320 和/或浓度调整器 260。如果搅拌机构足够有力地操作，颗粒在流体中的浓度则能够进一步提高。

适合于本发明使用的搅拌机构在题目为“AGITATION DEVICES AND DISPENSING SYSTEMS INCORPORATING SUCH AGITATION DEVICES”的 1999 年 3 月 12 日提交的美国专利申请中作了揭示，该专利申请的揭示内容这里引作参考。在这方面，现在可提供的几种商售试剂需要作某种搅拌或混合。这些包括由 Molecular Biosystems 公司(美国加利福尼亚)提供的 Albunex™ 和 Optison™ 以及 Levovist，但并不限于此。

在介质的初始制备过程期间或者在注射过程期间可以使用本发明的浓度测量技术来确定搅拌/制备是否足够或者作用搅拌或混合控制的反馈。有些增强剂(如 Levovist)已知在某些较大浓度(例如 400mg/ml)中随时间而沉淀或分离。浓度测量技术可以用于例如确定这种分离以及重新开始或增加搅拌，有助于降低沉淀效应。

其他的试剂，如 SONUS Pharmaceuticals 公司提供的 EchoGen™，在使用之前需要低压(压力)激活。典型地，将增强剂置于手推注射器中，流体路径被密封，柱塞被拉回再突然释放，在介质中产生瞬时压力。在这一过程期间，增强剂中的预荧光化合物转换为非常小的液滴(200 至 600nm)或微气泡。如果这一过程未适当进行，图象增强会被劣化，病人容限会降低。微气泡和/或液滴浓度对于这些单元可以在压力激活后测量，以保证增强剂正确地制备以及给出有关剩余后激活对比度增强剂寿命的信息。

浓度传感器 270 或多个传感器可以位于流体传递路径上的任何地方，例如从附着到注射器的管或加压容器 240 到病人接口 280。浓度传感器附着于注射器或者存储容器，其中发生对比度介质的制备，能够在对比度介质的制备过程

期间测量对比度增强剂浓度，不管初始制备(例如包括低压制备或简单搅拌)的模式或机制。如果浓度传感器 270 位于流体路径 250 一端的病人注射部位附近、病人接口 280 附近，则能够考虑来自切变率、温度和其他传递效应的微气泡退化效应。由于传感器 270 较佳地并不需要与对比度增强剂直接接触，可以使耦合件作为方便附着传感器 270 的管道设定的一个可随意使用部分，维持于病人接口 280 的消毒性。传感区较佳地是一已知体积或者位于流体路径 250 上的增强剂表面的可接入区，正如以上结合图 3 讨论的。

如上所讨论的，处理单元 290 的控制系统 296 可以使用浓度数据和其他信息来激励或控制搅拌机构 310，如机械搅拌器 314，使得对比度增强剂均匀混合。来自控制系统 296 的信息还可以送至注射控制器 320，动态地调节进入病人 230 时的流速，作为控制对比度增强剂的浓度的一种方法。浓度和其他数据也可以送至任选用户接口 330，使得操作者可以接收有关被传递增强剂的信息。诸如控制参数或算法的数据也可以较佳地从用户接口 330 送至处理单元 290。

总之，在各种应用中可以使用对比度增强剂浓度或其他数据。例如，以上描述的系统可以与操作者接口或者与动力驱动注射系统一起用在一个单独实施例中，给注射器系统提供实时反馈，动态地控制流速和传递浓度。如果系统被用在一个单独实施例中，它可以与简单操作者接口一起使用，指示对比度增强剂何时适当准备或者何时劣化。对比度增强剂会随时间而劣化，例如，由于气泡的气体扩散或者密封机制的破碎的结果。某些增强剂(例如 Levovist)还观察到，注射的压力或者流体路径的阻塞会潜在地降低增强剂的有效性，假定是通过一部分微气泡的消灭。通过诸如过量搅拌的不适当制备技术，增强剂也会失去其有效性。微气泡浓度预计随增强剂劣化而降低。本发明可以用于快速地指示介质是否存在问题，降低不必要过程的机遇率，或者指示对比度介质的有效剩余寿命。任何数目的视觉、听觉和触觉装置可以用于向操作者显示或表明浓度测量结果。

实时的对比度增强剂浓度、尺寸分布或其他数据有助于克服许多当前的成像限制，如非线性模糊和阴影效应、扫描仪-扫描仪增益变化能力和在增强之前的生理学时间延迟。气泡浓度数据还能够用于控制扫描仪设定，如功率、增益(例如是测量象素密度的函数)、相继扫描之间的时间以及其他设定。

扫描之间的时间调节可能是尤其有用的，因为对于某些增强剂，微气泡在

对周围组织成象所需的足够超声波功率设定下受超声波作用时被消灭。作为一个例子，扫描之间的时间延迟会在感兴趣区域中检测到低对比度增强剂浓度时自动地增大。当对于足够数量的气泡需要增加时间以在感兴趣区域中聚集给出适当增强时会出现这一现象。这种控制将降低由气泡消灭导致的信号损失量。

5 受对比度增强剂浓度控制的扫描间隔可以保证扫描到扫描的足够且均匀的增强，只要注射浓度中的潜在变化能力。

将来，预计在更先进的诊断应用中可能会使用微气泡剂，如特定部位成象和治疗应用、如特定部位或超声波激活给药。本发明的系统在这些应用中将是十分有用的，其中对比度增强剂浓度可以作为监测给药剂量的一部分来测量。

10 尽管结合以上的实施例和/或例子已经描述了本发明，应当理解，这些详细描述只是为了说明目的，本领域专业人员可以作出各种变化，而不偏离本发明。

# 说 明 书 附 图

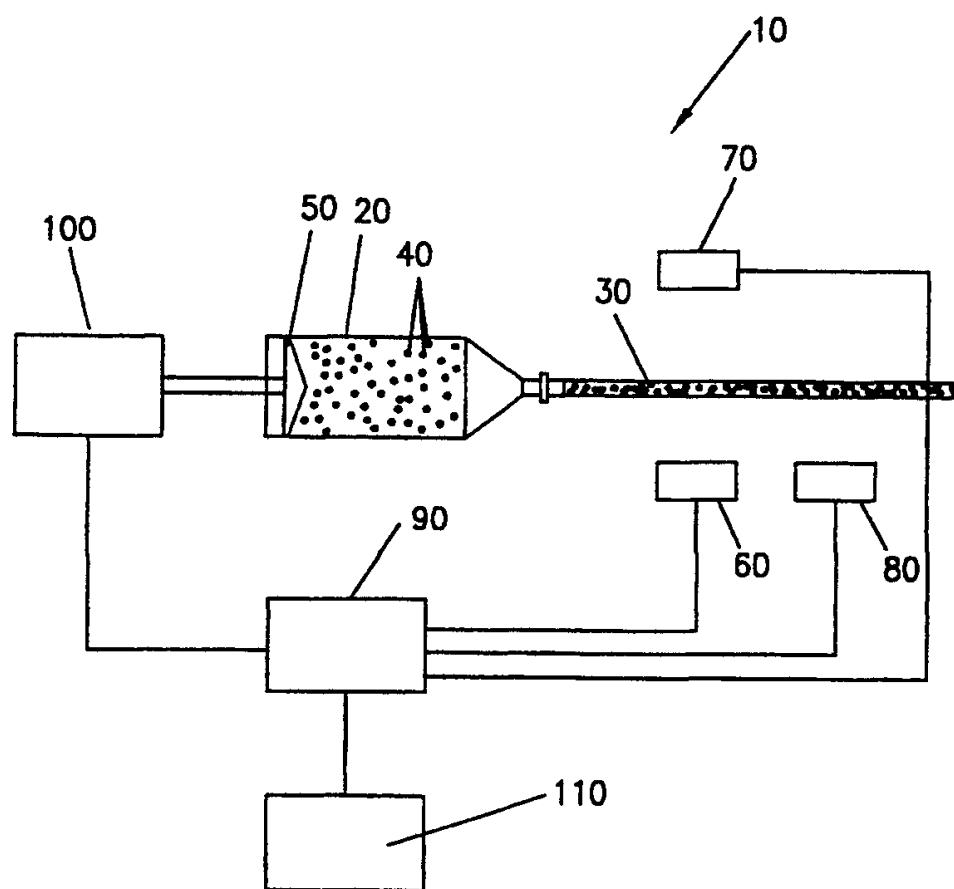


图 1

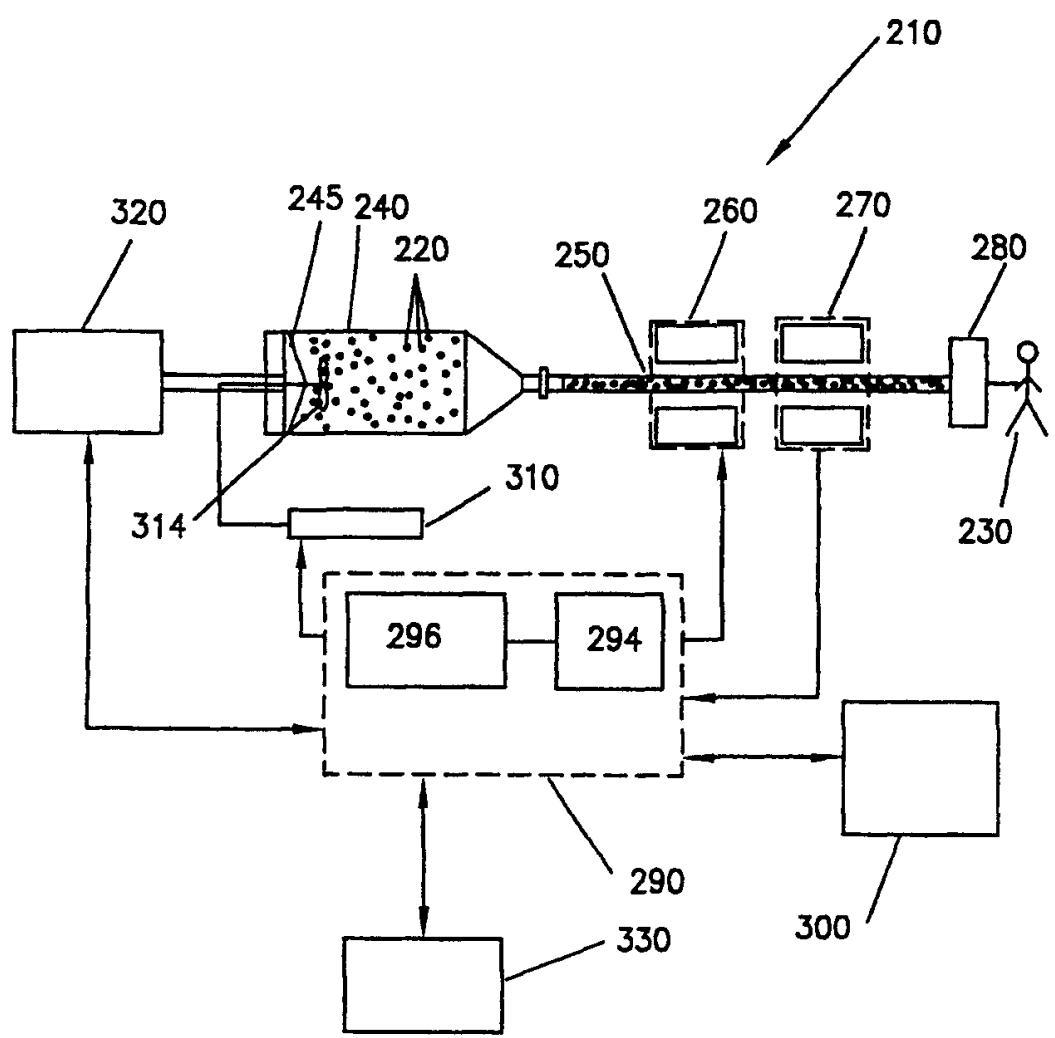


图 2

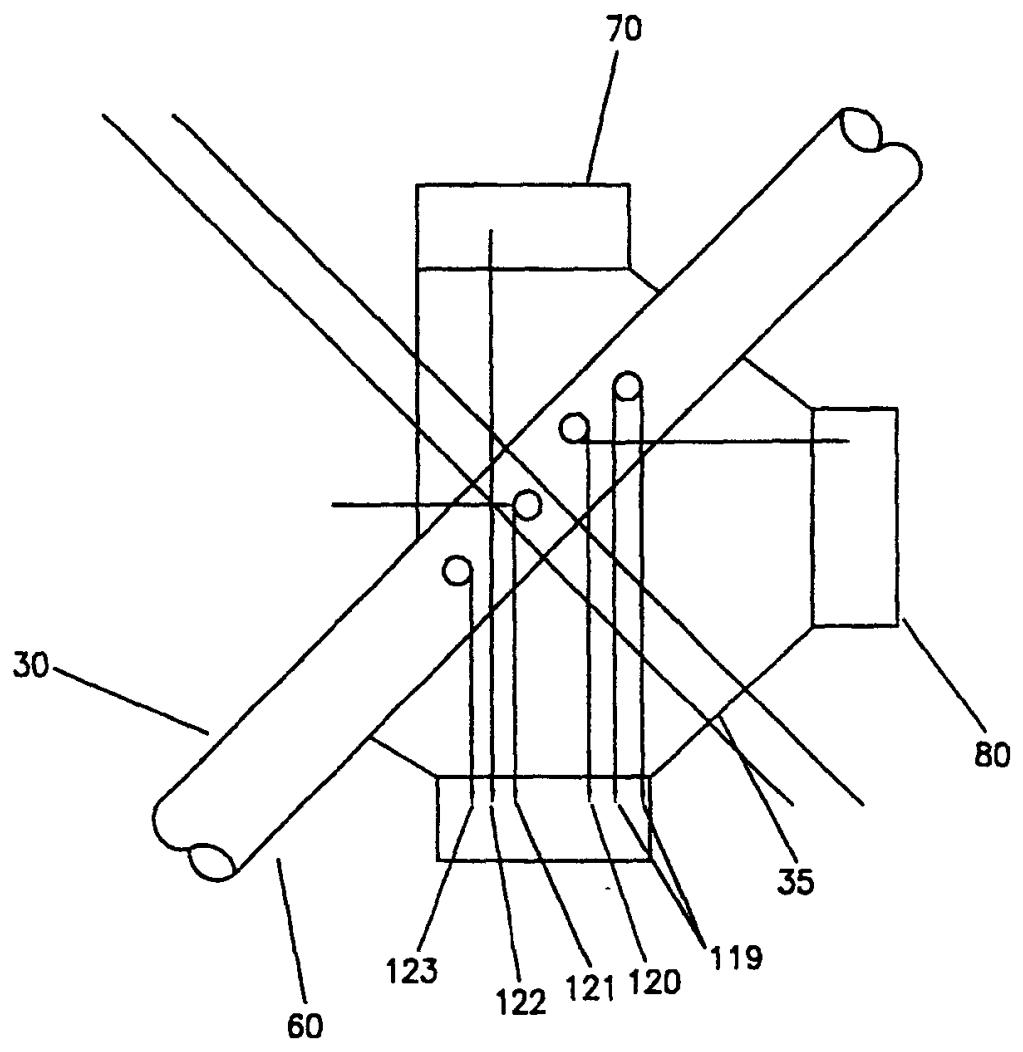


图 3

专利名称(译)	控制对比度增强的成象过程		
公开(公告)号	<a href="#">CN1343107A</a>	公开(公告)日	2002-04-03
申请号	CN00804860.6	申请日	2000-03-10
[标]申请(专利权)人(译)	梅德拉股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	梅德拉股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	梅德拉股份有限公司		
[标]发明人	DM克里弗斯 AE乌伯三世		
发明人	D·M·克里弗斯 A·E·乌伯三世		
IPC分类号	A61B8/00 A61M5/00 A61M5/145		
CPC分类号	A61B8/481 A61M5/14546 A61M5/007		
代理人(译)	李玲		
优先权	09/267238 1999-03-12 US		
其他公开文献	CN1210002C		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">Sipo</a>		

#### 摘要(译)

一种将其中含有超声波对比度增强剂的介质传递给病人的系统,包括对介质加压的加压装置、连接加压装置与病人的流体路径和与加压装置或流体路径可操作地相关的浓度传感器。对比度增强剂的浓度较佳地是在将介质注射到病人体内期间通过浓度传感器测量的,以有助于控制传递系统和/或成象过程。

