

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号
特表2020-505134
(P2020-505134A)

(43) 公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	4 C 1 6 O
A 6 1 N 7/00 (2006.01)	A 6 1 N 7/00	4 C 6 O 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)	
(21) 出願番号 特願2019-539790 (P2019-539790)	(71) 出願人 508154863 インサイテック・リミテッド イスラエル国 3 9 1 2 0 ティラット・カ ーメル, ピー・オー・ボックス・2 0 5 9
(86) (22) 出願日 平成30年1月5日 (2018.1.5)	(74) 代理人 100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日 令和1年7月22日 (2019.7.22)	(74) 代理人 100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号 PCT/IB2018/000073	(74) 代理人 100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 国際公開番号 W02018/138576	(74) 代理人 100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 国際公開日 平成30年8月2日 (2018.8.2)	(74) 代理人 230113332 弁護士 山本 健策
(31) 優先権主張番号 15/415,351	
(32) 優先日 平成29年1月25日 (2017.1.25)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キャピテーション位置特定

(57) 【要約】

超音波変換器から伝送される超音波に起因する微小気泡キャピテーションを検出するための種々のアプローチは、少なくとも1つの時間ドメイン参照信号を微小気泡キャピテーションに関連付けることと、変換器に1つ以上の超音波パルスを伝送させることと、時間ドメインにおいて、伝送された超音波パルスに応答して、微小気泡からエコー信号を取得することと、それらの間の類似性に基づいて、エコー信号の少なくとも一部を時間ドメイン参照信号の少なくとも一部に対応する部分と互に関係づけることと、参照信号の対応する部分に基づいて、微小気泡キャピテーションを検出することを含む。

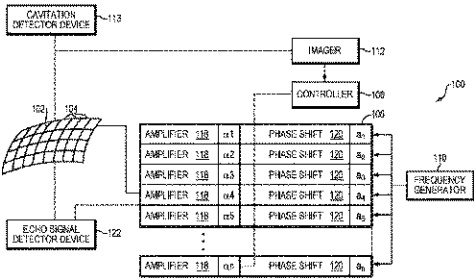


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

変換器から伝送される超音波に起因する微小気泡キャビテーションを検出する方法であって、前記方法は、

少なくとも 1 つの時間ドメイン参照信号を微小気泡キャビテーションに関連付けることと、

前記変換器に少なくとも 1 つの超音波パルスを送送させることと、

時間ドメインにおいて、前記伝送された超音波パルスに応答して、微小気泡からエコー信号を取得することと、

前記エコー信号の少なくとも一部を前記時間ドメイン参照信号の少なくとも対応する部分と互いに関係づけることであって、前記互いに関係づけることは、それらの間の類似性に基づく、ことと、

前記参照信号の対応する部分に基づいて、前記微小気泡キャビテーションを検出することと

を含む、方法。

【請求項 2】

前記参照信号の対応する部分に基づいて、キャビテーションタイプまたはキャビテーション場所のうちの少なくとも 1 つを決定することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記参照信号は、データベースにおいて、(i) キャビテーションタイプ、(i i) キャビテーション場所、または、(i i i) 前記超音波パルス伝送の開始と、前記参照信号の前記対応する部分と互いに関係付けられた前記エコー信号の前記一部の受信時間との間の経過時間のうちの少なくとも 1 つを規定する情報に関連付けられている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記エコー信号は、整合フィルタを使用して、前記参照信号の前記対応する部分と互いに関係付けられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記関連付けるステップは、前記少なくとも 1 つの超音波パルスの伝送に先立って、前記少なくとも 1 つの参照信号を取得することを含み、前記取得された参照信号は、前の超音波パルスに応答している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの参照信号は、複数の周波数における複数の成分を有するスペクトルシグネチャとして記憶されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記複数の周波数は、前記少なくとも 1 つの超音波パルスに関連付けられた周波数の副高調波周波数、高調波周波数、または超高調波周波数のうちの少なくとも 1 つを備えている、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

信号フィルタを前記スペクトルシグネチャの各成分に適用することをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記信号フィルタは、窓関数を備えている、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

各成分に適用される前記信号フィルタは、少なくとも部分的に前記成分に関連付けられた前記周波数に基づいて、スケールリングされる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

信号フィルタリング後、前記スペクトルシグネチャを前記時間ドメインにおいて再構築された信号に変換することをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記変換器を複数の小領域に分割することをさらに含み、各小領域は、複数の変換器要素を備え、前記超音波パルスは、第 1 の小領域によって伝送され、前記エコー信号は、第 2 の小領域によって測定され、前記第 1 の小領域は、前記第 2 の小領域と異なる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記変換器を複数の小領域に分割することをさらに含み、各小領域は、複数の変換器要素を備え、前記超音波パルスは、前記変換器の第 1 の小領域によって伝送され、前記エコー信号は、続いて、前記第 1 の小領域によって取得される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記超音波パルスは、チャープパルスである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

前記参照信号の前記対応する部分は、前記エコー信号の一部である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記関連付けるステップは、少なくとも部分的に物理的モデルに基づいて前記少なくとも 1 つの参照信号を取得することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記物理的モデルは、前記超音波パルスに対する前記微小気泡の非線形応答を予測する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

20

前記超音波パルスは、符号化パルスを備えている、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記符号化パルスは、チャープである、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記非線形応答の信号は、

【数 7】

$$\sin\left(K * 2\pi\left(f_1 + \frac{f_2 - f_1}{T} t^*\right) t^*\right)$$

としてモデル化され、式中、 f_1 および f_2 は、前記チャープの周波数境界を表し、 T は、前記チャープの周期を表し、 t^* は、時間遅延を伴わない時間変数を表し、 $0 \sim T$ に及び、 K は、非線形性応答の次数を表す、請求項 1 9 に記載の方法。

30

【請求項 2 1】

$K = 1 / 2$ である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記少なくとも 1 つの時間ドメイン参照信号の前記対応する部分を選択することをさらに含み、前記エコー信号の前記少なくとも一部は、それらの間の類似性に基づいて、前記参照信号の前記選択された対応する部分と互いに関係付けられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

40

前記互いに関係付けるステップは、前記エコー信号に沿って前記少なくとも 1 つの時間ドメイン参照信号の前記選択された対応する部分をシフトさせ、それらの間の類似性を決定することを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記エコー信号に沿った前記少なくとも 1 つの時間ドメイン参照信号の前記選択された対応する部分のシフト量に基づいて、キャビテーション場所を決定することをさらに含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記互いに関係付けるステップは、前記エコー信号に沿って少なくとも 2 つの時間ドメイン参照信号の部分を同時にシフトさせることを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

50

【請求項 2 6】

前記互いに関係付けるステップは、前記エコー信号に沿って少なくとも 2 つの時間ドメイン参照信号の部分を連続的にシフトさせることを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 7】

微小気泡キャビテーションを検出するシステムであって、前記システムは、
超音波変換器と、
少なくとも 1 つの時間ドメイン参照信号を微小気泡キャビテーションに関連付けるデータベースを含むコンピュータメモリと、
コントローラと
を備え、
前記コントローラは、
前記変換器に少なくとも 1 つの超音波パルスを送送させることと、
時間ドメインにおいて、前記送送された超音波パルスに回答して、微小気泡からエコー信号を取得することと、
前記エコー信号の少なくとも一部を前記データベースからの前記時間ドメイン参照信号の少なくとも対応する部分と互いに関係付けることであって、前記互いに関係付けることは、それらの間の類似性に基づく、ことと、
前記データベースを使用して、前記参照信号の前記対応する部分に基づいて、前記微小気泡キャビテーションを検出することと
を行うように構成されている、システム。

10

20

【請求項 2 8】

複数の変換器要素を有する変換器から送送される超音波に起因する微小気泡キャビテーションを検出する方法であって、前記方法は、
(a) 複数の時間ドメイン参照信号の各々を異なるタイプの微小気泡キャビテーションに関連付けることと、
(b) 前記変換器に少なくとも 1 つの超音波パルスを送送させることと、
(c) 時間ドメインにおいて、前記送送された超音波パルスに回答して、微小気泡からエコー信号を取得することと、
(d) 前記取得されたエコー信号と前記参照信号との間の類似性に基づいて、各参照信号に関連付けられた合致スコアを算出し、前記合致スコアが閾値を上回るかどうかを決定することと、
前記合致スコアが前記閾値を上回る場合、前記閾値を上回る前記合致スコアを有する前記参照信号に基づいて、前記微小気泡に関連付けられたキャビテーションタイプを決定することと、
前記合致スコアが前記閾値を上回らない場合、ステップ (a) - (d) を繰り返すことと
を含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明の分野は、概して、超音波システムに関し、より具体的には、超音波手技中に微小気泡によって引き起こされるキャビテーションを検出し、その場所を特定するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

集束超音波（すなわち、約 20 キロヘルツを上回る周波数を有する音響波）が、患者内の内部身体組織を撮像または治療的に処置するために使用されることができ得る。例えば、超音波は、腫瘍のアブレーションを伴う用途で使用され得、それによって、侵襲的手術、標的薬物送達、血液脳関門の制御、血栓の溶解、および他の外科的手技の必要性を排除す

40

50

る。腫瘍アブレーション中、圧電セラミック変換器が、患者の外部であるが、アブレートされるべき組織（すなわち、標的）に近接近して設置される。変換器は、電子駆動信号を機械的振動に変換し、音響波の放出をもたらす。変換器は、幾何学的に成形され、それらが放出する超音波エネルギーが標的組織領域に対応する（またはその内側にある）「焦点域」において集束ビームを集合的に形成するように、他のそのような変換器とともに位置付けられ得る。代替として、または加えて、単一の変換器は、それらの位相の各々が独立して制御され得る複数の個々に駆動される変換器要素から形成され得る。そのような「位相アレイ」変換器は、変換器間で相対位相を調節することによって、焦点域を異なる場所に操向することを促進する。本明細書で使用されるように、用語「要素」は、アレイ内の個々の変換器、または単一の変換器の独立して駆動可能な部分のいずれかを意味する。磁気共鳴映像法（MRI）が、患者および標的を可視化し、それによって、超音波ビームを誘導するために使用され得る。

10

【0003】

集束超音波手技または超音波撮像中、小気泡（または「微小気泡」）が、例えば、伝搬する超音波によって生成される陰圧から生じる応力に起因して、および／または、加熱された液体およびそのガス／蒸気の蓄積の破裂に起因して、標的組織の液体部分中で発生させられ得る。音場からの印加された応力の振幅に応じて、微小気泡は、崩壊し（この機構は「キャビテーション」と呼ばれる）、標的および／またはその周辺組織において種々の熱的效果を引き起こし得る。例えば、低い音圧において、微小気泡の安定したキャビテーションが、超音波焦点領域においてエネルギー吸収を増進するように導入され得る。安定したキャビテーションは、微小気泡が存在しない場合に起こるよりも速く、かつ効率的に、焦点領域内の組織が加熱されることを可能にすることができる。しかしながら、高い音圧において、微小気泡の不安定な（または慣性の）キャビテーションが、導入され得、それは、出血、細胞死、および標的化されるそれを越えた広範な組織損傷等の望ましくない生物学的効果を引き起こし得る。

20

【0004】

故に、非標的組織を損傷することなく、標的組織への所望の治療上生物学的効果を達成するための治療計画を調節するために、治療超音波に起因する微小気泡キャビテーションを検出および監視する必要がある。

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、超音波手技（超音波療法または撮像等）中に発生する微小気泡キャビテーションの検出および位置特定のためのシステムおよび方法を提供する。種々の実施形態では、参照信号のライブラリが、単純化された組織モデル（例えば、水）において、またはより深部の標的領域上で集束される超音波ビームが横断するであろう、不均質組織において、音圧をシミュレートする物理的モデルを使用して、取得される。加えて、または代替として、ライブラリは、超音波変換器アレイからの超音波信号の放出にตอบสนองして、微小気泡からのエコー信号（波またはパルス）の受信に基づいて確立される。一実装では、変換器アレイから伝送される超音波信号は、符号化パルス（例えば、チャープ信号）である。それに起因する受信されたエコー信号は、周波数ドメインにおいて複数の周波数における信号に変換され、好適なフィルタによってフィルタ処理され、次いで、参照信号の分解能および／または信号対雑音比を改良するために時間ドメインにおいて再構築される。参照信号は、例えば、超音波デバイス、キャビテーション検出器デバイス、および／または撮像デバイスを使用して識別され得る種々のタイプの予期される微小気泡キャビテーションに及ぶ。いくつかの実施形態では、各参照信号に関連付けられるキャビテーション場所は、超音波信号放出と微小気泡キャビテーションからのエコー信号の受信との間の経過時間に基づいて、決定される。キャビテーションのタイプおよび／または場所についての情報は、そのそれぞれの参照信号とともに記憶され得る。ライブラリは、いくつかの実施形態では、記憶要件を低減させるために、その場所ではなく、微小気泡キャビテーションのタイ

40

50

プに関連付けられる参照信号の部分を含むことに留意されたい。

【0006】

超音波治療または撮像中、変換器アレイから標的領域に伝送される超音波信号に応答して受信される時間ドメインにおけるエコー信号が、検出される。受信されたエコー信号は、それらの間の信号類似性を決定するために、ライブラリ内の参照信号に対して比較および合致させられ得る。最良合致参照信号が識別されると、微小気泡キャビテーション事象が、発生したと見なされ、最良合致参照信号に関連付けられるキャビテーションのタイプおよび／または場所は、超音波手技中に発生するキャビテーションのタイプおよび／または場所と見なされる。したがって、従来のキャビテーション検出アプローチと比較して、本発明は、微小気泡の固有の非線形応答に従って、キャビテーションの検出を可能にする。加えて、本発明は、受信されたエコー信号を周波数ドメイン成分に変換し、次いで、周波数成分をフィルタ処理し、微小気泡キャビテーションの存在および／または場所を決定するためにそれらを分析する必要なく、時間ドメインにおいて受信されたエコー信号および参照信号を直接比較することによって、信号処理時間および複雑性の要件を有意に低減させる。

10

【0007】

種々の実施形態では、ライブラリは、その場所情報ではなく（すなわち、経過時間についての情報がない、または限定されている）、微小気泡キャビテーションのタイプに関連付けられる参照信号の部分を含む。超音波治療または撮像中、受信されたエコー信号の全ての部分は、超音波伝送に応答して、ライブラリ内の参照信号に対して比較および合致させられる。受信されたエコー信号の一部が参照信号に合致する場合、合致参照信号に関連付けられるキャビテーションのタイプは、超音波手技中に発生するキャビテーションのタイプと見なされる。キャビテーション場所は、次いで、超音波放出と参照信号に合致するエコー信号部分の開始時間との間の経過時間に基づいて、算出され得る。

20

【0008】

故に、一側面では、本発明は、変換器から伝送される超音波に起因する微小気泡キャビテーションを検出する方法に関連する。種々の実施形態では、方法は、少なくとも1つの時間ドメイン参照信号を微小気泡キャビテーションに関連付けることと、変換器に1つ以上の超音波パルス（例えば、チャープパルス）を伝送させることと、時間ドメインにおいて、伝送された超音波パルスに応答して、微小気泡からエコー信号を取得することと、それらの間の類似性に基づいて、エコー信号の1つ以上の部分を、時間ドメイン参照信号の1つ以上の対応する部分と互いに関係づけることと、参照信号の対応する部分に基づいて、微小気泡キャビテーションを検出することを含む。一実装では、関連付けるステップは、超音波パルスの伝送に先立って、参照信号を取得することを含み、取得された参照信号は、前の超音波パルスに応答し得る。

30

【0009】

種々の実施形態では、方法は、参照信号の対応する部分に基づいて、キャビテーションタイプおよび／またはキャビテーション場所を決定することをさらに含む。参照信号は、データベースにおいて、キャビテーションタイプ、キャビテーション場所、および／または超音波パルス伝送の開始と参照信号の対応する部分と互いに関係付けられたエコー信号の一部の受信時間との間の経過時間を規定する情報に関連付けられる。加えて、エコー信号は、整合フィルタを使用して、参照信号の対応する部分と互いに関係付けられ得る。参照信号の対応する部分は、エコー信号の一部であり得る。

40

【0010】

種々の実施形態では、参照信号は、複数の周波数における複数の成分を有するスペクトルシグネチャとして記憶される。複数の周波数は、超音波パルスに関連付けられた周波数の副高調波周波数、高調波周波数、および／または超高調波周波数を含む。一実施形態では、方法は、信号フィルタ（例えば、窓関数）をスペクトルシグネチャの各成分に適用することをさらに含む。信号フィルタは、少なくとも部分的に成分に関連付けられる周波数に基づいて、スケーリングされ得る。加えて、信号フィルタリング後、スペクトルシグネ

50

チャは、時間ドメインにおいて再構築された信号に変換され得る。

【0011】

方法は、各々が複数の変換器要素を有する複数の小領域に変換器を分割することをさらに含み得る。一実施形態では、超音波パルスは、第1の小領域によって伝送され、エコー信号は、第2の小領域によって測定され、第1の小領域は、第2の小領域と異なる。別の実施形態では、超音波パルスは、変換器の第1の小領域によって伝送され、エコー信号は、続いて、第1の小領域によって取得される。いくつかの実施形態では、関連付けるステップは、少なくとも部分的に物理的モデルに基づいて、参照信号を取得することを含む。物理的モデルは、超音波パルス（チャープ等の符号化パルスであり得る）に対する微小気泡の非線形応答を予測する。

加えて、非線形応答の信号は、

【数1】

$$\sin\left(K * 2\pi\left(f_1 + \frac{f_2 - f_1}{T} t^*\right) t^*\right)$$

としてモデル化され、

式中、 f_1 および f_2 は、チャープの周波数境界を表し、 T は、チャープの周期を表し、 t^* は、時間遅延を伴わない時間変数を表し、 $0 \sim T$ に及び、 K は、非線形性応答の次数、（例えば、 $1/2$ ）を表す。

【0012】

加えて、方法は、時間ドメイン参照信号の対応する部分を選択することをさらに含み得、エコー信号の一部は、それらの間の類似性に基づいて、参照信号の選択された対応する部分と互いに関係付けられる。種々の実施形態では、互いに関係付けるステップは、それらの間の類似性を決定するために、エコー信号に沿って時間ドメイン参照信号の選択された対応する部分をシフトさせることを含む。加えて、方法は、エコー信号に沿った時間ドメイン参照信号の選択された対応する部分のシフト量に基づいて、キャビテーション場所を決定することをさらに含む。さらに、互いに関係付けるステップは、同時に、または連続的に、エコー信号に沿って2つ以上の時間ドメイン参照信号の部分をシフトさせることを含み得る。

【0013】

別の側面では、本発明は、微小気泡キャビテーションを検出するシステムに関する。種々の実施形態では、システムは、超音波変換器と、1つ以上の時間ドメイン参照信号を微小気泡キャビテーションに関連付けるデータベースを含むコンピュータメモリと、変換器に1つ以上の超音波パルスを伝送させ、時間ドメインにおいて、伝送された超音波パルスに応答して、微小気泡からエコー信号を取得し、それらの間の類似性に基づいて、エコー信号の1つ以上の部分をデータベースからの時間ドメイン参照信号の1つ以上の対応する部分と互いに関係付け、データベースを使用して、参照信号の対応する部分に基づいて、微小気泡キャビテーションを検出するように構成されるコントローラとを含む。一実装では、コントローラは、超音波パルスの伝送に先立って、参照信号を取得するようにさらに構成され、取得された参照信号は、前の超音波パルスに応答し得る。

【0014】

種々の実施形態では、コントローラは、参照信号の対応する部分に基づいて、キャビテーションタイプおよび／またはキャビテーション場所を決定するようにさらに構成される。参照信号は、データベースにおいて、キャビテーションタイプ、キャビテーション場所、および／または超音波パルス伝送の開始と参照信号の対応する部分と互いに関係付けられたエコー信号の一部の受信時間との間の経過時間を規定する情報に関連付けられる。加えて、コントローラは、整合フィルタを使用して、エコー信号を参照信号の対応する部分と互いに関係付けるようにさらに構成され得る。参照信号の対応する部分は、エコー信号の一部であり得る。いくつかの実施形態では、システムは、キャビテーション検出デバイスを含む。コントローラは、エントリをデータベースに追加するようにさらに構成され、

10

20

30

40

50

エントリの各々は、キャビテーション検出デバイスによって受信される時間ドメイン信号と、それに関連付けられる微小気泡キャビテーションの識別されたタイプとを含む。

【0015】

種々の実施形態では、参照信号は、複数の周波数における複数の成分を有するスペクトルシグネチャとして記憶される。複数の周波数は、超音波パルスに関連付けられた周波数の副高調波周波数、高調波周波数、および／または超高調波周波数を含む。一実施形態では、コントローラは、信号フィルタ（例えば、窓関数）をスペクトルシグネチャの各成分に適用するように構成される。コントローラは、少なくとも部分的に成分に関連付けられる周波数に基づいて、各成分に適用される信号フィルタをスケールリングするようにさらに構成される。加えて、コントローラは、信号フィルタを適用した後、スペクトルシグネチャを時間ドメインにおいて再構築された信号に変換するように構成される。

10

【0016】

コントローラは、各小領域が複数の変換器要素を有する複数の小領域に変換器を分割するように構成され得る。一実施形態では、超音波パルスは、第1の小領域によって伝送され、エコー信号は、第2の小領域によって測定され、第1の小領域は、第2の小領域と異なる。別の実施形態では、超音波パルスは、変換器の第1の小領域によって伝送され、エコー信号は、続いて、第1の小領域によって取得される。いくつかの実施形態では、コントローラは、少なくとも部分的に物理的モデルに基づいて、参照信号を取得するようにさらに構成される。物理的モデルは、超音波パルス（チャープ等の符号化パルスであり得る）への微小気泡の非線形応答を予測する。加えて、非線形応答の信号は、

20

【数2】

$$\sin\left(K * 2\pi\left(f_1 + \frac{f_2 - f_1}{T} t^*\right) t^*\right)$$

としてモデル化され、式中、 f_1 および f_2 は、チャープの周波数境界を表し、 T は、チャープの周期を表し、 t^* は、時間遅延を伴わない時間変数を表し、 $0 \sim T$ に及び、 K は、非線形性応答の次数、（例えば、 $1/2$ ）を表す。

【0017】

加えて、コントローラは、時間ドメイン参照信号の対応する部分を選択するように構成され得、エコー信号の一部は、それらの間の類似性に基づいて、参照信号の選択された対応する部分と互いに関係付けられる。種々の実施形態では、コントローラは、それらの間の類似性を決定するために、エコー信号に沿って時間ドメイン参照信号の選択された対応する部分をシフトさせるようにさらに構成される。加えて、コントローラは、エコー信号に沿った時間ドメイン参照信号の選択された対応する部分のシフト量に基づいて、キャビテーション場所を決定するように構成される。さらに、コントローラは、同時に、または連続的に、エコー信号に沿って2つ以上の時間ドメイン参照信号の部分をシフトさせるように構成され得る。

30

【0018】

本発明の別の側面は、変換器から伝送される超音波に起因する微小気泡キャビテーションを検出する方法に関する。種々の実施形態では、方法は、複数の時間ドメイン参照信号の各々を異なるタイプの微小気泡キャビテーションに関連付けることと、変換器に1つ以上の超音波パルスを伝送させることと、時間ドメインにおいて、伝送された超音波パルスに応答して、微小気泡からエコー信号を取得することと、取得されたエコー信号と参照信号との間の類似性に基づいて、各参照信号に関連付けられた合致スコアを算出し、合致スコアが閾値を上回るかどうかを決定することと、該当する場合、閾値を上回る合致スコアを有する参照信号に基づいて、微小気泡に関連付けられたキャビテーションタイプを決定することと、該当しない場合、ステップ（a）－（d）を繰り返すこととを含む。

40

【0019】

本明細書で使用されるように、用語「実質的に」とは、 $\pm 10\%$ 、いくつかの実施形態では、 $\pm 5\%$ を意味する。本明細書の全体を通して、「一実施例」、「ある実施例」、「

50

一実施形態」、または「ある実施形態」の言及は、実施例と関連して説明される特定の特徵、構造、または特性が、本技術の少なくとも１つの実施例に含まれることを意味する。したがって、本明細書の全体を通した種々の箇所における「一実施例では」、「ある実施例では」、「一実施形態」、または「ある実施形態」という語句の出現は、必ずしも全てが同一の実施例を指すわけではない。その上さらに、特定の特徵、構造、ルーチン、ステップ、または特性は、本技術の１つ以上の実施例において、任意の好適な様式で組み合わせられ得る。本明細書で提供される表題は、便宜上のためだけのものであり、請求される技術の範囲または意味を限定または解釈することを意図していない。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

10

図面では、同様の参照文字が、概して、異なる図の全体を通して同一の部品を指す。また、図面は、必ずしも一定の縮尺ではなく、代わりに、概して、本発明の原理を図示することが強調されている。以下の図面では、本発明の種々の実施形態が、以下の図面を参照して説明される。

【００２１】

【図１】図１は、種々の実施形態による、集束超音波システムを図示する。

【００２２】

【図２Ａ】図２Ａは、種々の実施形態による、標的組織領域に送達され、それによって、組織内で微小気泡の発生を引き起こす超音波ビームを描写する。

【００２３】

20

【図２Ｂ】図２Ｂ－２Ｄは、種々の実施形態による、キャビテーション検出方法を実施する変換器要素の種々の構成を描写する。

【図２Ｃ】図２Ｂ－２Ｄは、種々の実施形態による、キャビテーション検出方法を実施する変換器要素の種々の構成を描写する。

【図２Ｄ】図２Ｂ－２Ｄは、種々の実施形態による、キャビテーション検出方法を実施する変換器要素の種々の構成を描写する。

【００２４】

【図３Ａ】図３Ａは、種々の実施形態による、超音波変換器アレイによって発生させられる符号化パルスを描写する。

【００２５】

30

【図３Ｂ】図３Ｂ－１および３Ｂ－２は、種々の実施形態による、発生させられた符号化パルスに応答した、受信された音響信号を描写する。

【００２６】

【図３Ｃ】図３Ｃ－１および３Ｃ－２は、種々の実施形態による、周波数ドメインにおける受信された音響信号を描写する。

【００２７】

【図３Ｄ】図３Ｄ－１および３Ｄ－２は、種々の実施形態による、時間ドメインにおいて再構築された参照信号を描写する。

【００２８】

【図４】図４は、種々の実施形態による、音響信号測定に基づいて信号ライブラリを確立するためのアプローチを図示するフローチャートである。

40

【００２９】

【図５】図５は、種々の実施形態による、物理的モデル予測に基づいて信号ライブラリを確立するためのアプローチを図示するフローチャートである。

【００３０】

【図６】図６は、種々の実施形態による、キャビテーション場所に基づいて種々の参照信号を発生させるためのアプローチを描写する。

【００３１】

【図７Ａ】図７Ａは、種々の実施形態による、受信された音響信号を信号ライブラリ内の参照信号と比較するためのアプローチを描写する。

50

【0032】

【図7B】図7Bは、種々の実施形態による、微小気泡キャビテーションの存在を検出し、それに関連付けられるタイプおよび／または場所を決定するためのアプローチを図示するフローチャートである。

【0033】

【図8A】図8Aは、種々の実施形態による、受信された音響信号を信号ライブラリ内の参照信号と比較するためのアプローチを描写する。

【0034】

【図8B】図8Bは、種々の実施形態による、微小気泡キャビテーションの存在を検出し、それに関連付けられるタイプおよび／または場所を決定するためのアプローチを図示するフローチャートである。

10

【発明を実施するための形態】

【0035】

図1は、頭蓋骨を通して患者の脳内で超音波を集束させるための例示的超音波システム100を図示する。しかしながら、当業者は、本明細書に説明される超音波システム100が、人体の任意の部分に適用され得ることを理解するであろう。種々の実施形態では、システム100は、変換器要素104の位相アレイ102と、位相アレイ102を駆動するビーム形成装置106と、ビーム形成装置106と通信するコントローラ108と、入力電子信号をビーム形成装置106に提供する周波数発生器110とを含む。種々の実施形態では、システムは、患者116の頭蓋骨114の解剖学的特性を決定するために、磁気共鳴画像診断（MRI）デバイス、コンピュータ断層撮影（CT）デバイス、陽電子放射断層撮影（PET）デバイス、単一光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）デバイス、または超音波検査デバイス等の撮像機112をさらに含む。超音波システム100および／または撮像機112は、微小気泡キャビテーションに関連付けられる存在、タイプ、および／または場所を検出するために利用され得る。加えて、または代替として、いくつかの実施形態では、システムは、微小気泡キャビテーションに関連付けられる情報を検出するためのキャビテーション検出デバイス（ハイドロフォンまたは好適な代替物等）113をさらに含む。

20

【0036】

アレイ102は、それを頭蓋骨114または頭蓋骨以外の身体部分の表面上に設置するために好適な湾曲（例えば、球状または放物線）形状を有し得るか、または1つ以上の平面もしくは別様に成形された区分を含み得る。その寸法は、用途に応じて、数ミリメートル～数十センチメートルの間で変動し得る。アレイ102の変換器要素104は、圧電セラミック要素であり得、要素104間の機械的結合を減衰させるために好適なシリコンゴムまたは任意の他の材料内に搭載され得る。圧電複合材料、または概して、電気エネルギーを音響エネルギーに変換することが可能な任意の材料も、使用され得る。変換器要素104への最大電力伝達を保証するために、要素104は、入力コネクタインピーダンスに合致する50Ωにおける電気共鳴のために構成され得る。

30

【0037】

変換器アレイ102は、ビーム形成装置106に結合され、ビーム形成装置106は、集束超音波ビームまたは場を集合的に生成するように、個々の変換器要素104を駆動する。n個の変換器要素に対して、ビーム形成装置106は、n個のドライバ回路を含み得、それらの各々は、増幅器118と、位相遅延回路120とを含むか、またはそれらから成る。駆動回路は、変換器要素104のうちの1つを駆動する。ビーム形成装置106は、典型的には、0.1MHz～1.0MHzの範囲内の無線周波数（RF）入力信号を周波数発生器110（例えば、Stanford Research Systemsから入手可能なモデルDS345発生器であり得る）から受信する。入力信号は、ビーム形成装置106のn個の増幅器118および遅延回路120のためのn個のチャンネルに分割され得る。いくつかの実施形態では、周波数発生器110は、ビーム形成装置106と統合される。無線周波数発生器110およびビーム形成装置106は、同一周波数であるが、

40

50

異なる位相および／または異なる振幅で変換器アレイ 102 の個々の変換器要素 104 を駆動するように構成される。

【0038】

ビーム形成装置 106 によって課される増幅または減衰係数 $\alpha_1 - \alpha_n$ と位相シフト $a_1 - a_n$ とは、超音波エネルギーを患者の頭蓋骨 114 を通して患者の脳の選択された領域上に伝送し、それを集束させる役割を果たし、頭蓋骨 114 および軟脳組織内で誘発される波歪の原因となる。増幅係数および位相シフトは、ソフトウェア、ハードウェア、ファームウェア、配線、またはそれらの任意の組み合わせを通して算出機能を提供し得るコントローラ 108 を使用して算出される。例えば、コントローラ 108 は、所望の焦点または任意の他の所望の空間場パターンを得るために必要な位相シフトおよび増幅係数を決定するために、従来の様式で、過度の実験を伴わずにソフトウェアを用いてプログラムされる汎用または特殊目的デジタルデータプロセッサを利用し得る。ある実施形態では、算出は、頭蓋骨 114 の特性（例えば、構造、厚さ、密度等）および音響エネルギーの伝搬へのそれらの影響についての詳細な情報に基づく。そのような情報は、下でさらに説明されるように、撮像機 112 から得られ得る。画像取得は、3次元であり得るか、または代替として、撮像機 112 は、頭蓋骨 114 の 3次元画像を再構築するために好適な 2次元画像の組を提供し得、頭蓋骨 114 から、厚さおよび密度が、推測され得る。画像操作機能性が、撮像機 112 内、コントローラ 108 内、または別個のデバイス内に実装され得る。

10

【0039】

システム 100 は、本発明の範囲内の種々の方法において修正され得る。例えば、診断用途のために、システムは、従来の超音波検出器デバイス（ハイドロフォン等）122 をさらに含み得、超音波検出器デバイス 122 は、伝送または反射された超音波を測定し、さらなる処理のために、それが受信する信号をコントローラ 108 に提供し得る。反射および伝送信号は、ビーム形成装置 106 の位相および振幅調節のためのフィードバックとしても使用され得る。システム 100 は、変換器要素 104 のアレイ 102 を患者の頭蓋骨 114 に対して配置するための位置決め装置を含み得る。超音波療法を脳以外の身体部分に適用するために、変換器アレイ 102 は、異なる（例えば、円筒形）形状をとり得る。いくつかの実施形態では、変換器要素 104 は、移動可能かつ回転可能に搭載され、集束性質を改良するために活用され得る機械的自由度を提供する。そのような可動変換器は、コントローラ 108 の構成要素によって、または別個の機械的コントローラによって駆動され得る従来のアクチュエータによって調節され得る。

20

30

【0040】

図 2A を参照すると、種々の実施形態では、変換器要素 104 によって放出される音響エネルギーは、閾値を上回り、それによって、組織の中に含まれる液体中で気泡または気泡（もしくは「微小気泡」）202 の小雲の発生を引き起こし得る。微小気泡は、伝搬する超音波またはパルスによって生成される陰圧に起因して形成されること、または、加熱された液体が破裂し、ガス／蒸気で充填されるとき、もしくは軽度の音場がキャビテーション核を含む組織に印加されたとき、形成されることができる。概して、比較的低い音響出力（例えば、微小気泡発生閾値を 1～2 ワット上回る）において、発生させられた微小気泡は、規模が等しい圧縮および希薄化による発振を受け、したがって、微小気泡は、概して、破裂していないままである。微小気泡の音響応答は、この低い音響出力において線形であり、微小気泡から放出される超音波の周波数は、入射超音波の周波数と同一またはその高調波である（すなわち、基本周波数または基礎高調波周波数）。より高い音響出力（例えば、微小気泡発生閾値を 10 ワットよりも多く上回る）において、発生させられた微小気泡は、圧縮を上回る希薄化を受け、それは、微小気泡のキャビテーションおよび非線形音響応答を引き起こし得る。キャビテーション事象から返される音響信号は、基本周波数、および／または、基本周波数の高調波、超高調波、および／または副高調波における周波数を含み得る。本明細書で使用されるように、用語「基本」周波数または「基礎高調波」周波数 f_0 は、変換器アレイ 102 から放出される超音波／パルスの周波数（また

40

50

は時間的に変動する周波数)を指し、用語「高調波」は、基本周波数の整数(例えば、 $2f_0$ 、 $3f_0$ 、 $4f_0$ 等)を指し、用語「超高調波」は、2つのゼロではない整数高調波間の分数周波数(例えば、 $3f_0/2$ 、 $5f_0/4$ 等)を指し、用語「副高調波」は、基本周波数と第1の高調波との間の分数(例えば、 $f_0/2$ 、 $f_0/3$ 、 $f_0/4$ 等)を指す。

【0041】

微小気泡202からの超音波反射/放出は、検出器デバイス122を使用して、測定され得、検出器デバイス122は、次いで、結果として生じる信号をコントローラ108に伝送する。代替として、変換器要素104は、伝送および検出能力の両方を保有し得る。図2Bを参照すると、一実施形態では、各個々の変換器要素104は、超音波信号を微小気泡に伝送することと、それらから超音波信号を受信することとを交互に行う。例えば、全ての変換器要素104は、実質的に同時に超音波を微小気泡202に伝送し、続いて、それからエコー信号を受信し得る。図2Cを参照すると、一実施形態では、変換器アレイは、複数の小領域212に分割され、各小領域212は、変換器要素104の1または2次元アレイ(すなわち、行または行列)を備えている。小領域212は、別個に制御可能であり得、すなわち、それらの各々は、(i)他の小領域212の振幅および/または位相から独立している振幅、周波数、および/または位相において超音波/パルスを放出すること、および、(ii)微小気泡202からの音響波を測定することが可能である。一実施形態では、小領域212は、互いに異なる振幅、周波数、および/または位相を割り当てられ、超音波を微小気泡202に伝送し、それらから受信するように、一度に1つずつアクティブにされ得る。図2Dを参照すると、別の実施形態では、変換器アレイは、伝送領域214および受信領域216に分割され、伝送領域214中の変換器要素が、超音波/パルスを伝送する一方で、受信領域216中の変換器要素は、微小気泡202からエコー波/パルスを受信する。受信された波/パルスは、次いで、分析のためにコントローラ108に伝送される。変換器アレイの伝送領域214および受信領域216は、変換器アレイの種々の場所において異なるパターンおよび形状で構成され得る。

【0042】

種々のタイプの微小気泡キャビテーションが、超音波手技中に発生し得、各タイプのキャビテーションは、気泡の固有の非線形応答を表すそれ自身のスペクトル「シグネチャ」を有し得る。例えば、中間音響出力(例えば、微小気泡発生閾値を5ワット上回る)において誘発される安定したキャビテーションが、強い副高調波応答(すなわち、副高調波周波数におけるより多くの成分を有する、および/または副高調波周波数のより大きい振幅を有する)を生成し得る一方で、高い音響出力(例えば、微小気泡発生閾値を10ワット上回る)において誘発される慣性キャビテーションは、広帯域雑音を生成し得る。故に、微小気泡から放出される音響信号を検出および分析することによって、超音波手技中に組織内で誘発されるキャビテーションの存在および/またはタイプが、決定されることができる。

【0043】

種々の実施形態では、各タイプのキャビテーションに関連付けられるスペクトルシグネチャは、前の超音波送達中に取得された測定に基づいて、「学習」される。例えば、以前の超音波手技中、超音波システム100、撮像機112、および/またはキャビテーション検出器113は、組織内のキャビテーション事象の発生を検出および分析し得る。あるタイプのキャビテーションが検出される場合、変換器要素104のうちの少なくともいくつかおよび/または別個の検出器デバイス122が、微小気泡から放出される超音波を測定するために使用され、結果として生じる信号は、微小気泡キャビテーションに関連付けられるスペクトル情報を得るために、コントローラ108に伝送され得る。したがって、種々のタイプのキャビテーション事象とそれらのスペクトルシグネチャとの間のマッピングが、確立されることができる。

【0044】

代替として、種々のキャビテーション事象とそれらの関連付けられるスペクトルシグネ

チャとの間のマッピングは、患者の早期治療シーケンス中に確立され得る。例えば、腫瘍の集束超音波アブレーションは、2つ以上の段階において実施され得る：腫瘍の中心領域が標的化される第1の段階、および、腫瘍の末梢領域が超音波にさらされる1つ以上の後続の段階。治療が進行するにつれて腫瘍を包囲する健康な組織へのリスクが増加するため、キャビテーションを正確に検出する必要性も増加し得る。したがって、上で説明されるようなキャビテーション検出およびスペクトル分析は、患者の組織内のキャビテーションのタイプとそれらの関連付けられるスペクトルシグネチャとの間の特定のマッピングを得るために、第1の段階中に実施され得る。このマッピングは、ライブラリの中に記憶され、以降の段階中にキャビテーション事象を検出するために利用され得る。

【0045】

一実施形態では、マッピング確立プロセス中、変換器要素104からの超音波／パルスは、固定周波数において放出される。しかしながら、固定周波数波／パルスに応答した、キャビテーション事象からのエコー信号は、ある時は、低い分解能および／または信号対雑音比を有し得る。受信されたエコー信号の品質を改良するために、いくつかの実施形態では、無線周波数発生器110およびビーム形成装置106は、個々の変換器要素104を駆動し、符号化パルスを発生させるように構成される。例えば、符号化パルスは、周波数が時間とともに増加または減少するチャープ信号（またはスイープ信号）であり得る。図3Aを参照すると、一実装では、変換器要素は、1ミリ秒の発生期間を伴って620kHzから720kHzまで直線的に掃引される、100マイクロ秒周波数変調（FM）パルス302を発生させる。パルス302を放出した後、変換器要素104のうちの少なくともいくつかおよび／または別個の検出器デバイス122は、（図3B-1および3B-2に示されるように）変換器要素とそれらの周辺媒体との間のインターフェースから反射される較正信号304、および微小気泡キャビテーションから反射／放出されるエコー信号306を検出し得る。いくつかの実施形態では、高速フーリエ変換（FFT）アプローチが、（図3C-1および3C-2に示されるように）周波数ドメインにおいて、測定された較正信号304およびエコー信号306をスペクトルシグネチャ308および310にそれぞれ変換するために、使用される。較正信号304が、駆動周波数312において1つだけの周波数ピークを有し得る一方で、キャビテーションからのエコー信号306は、駆動周波数312、その高調波314、および超高調波316周波数において周波数ピークを有し得る。

【0046】

種々の実施形態では、随意に、スペクトルシグネチャ308、310内の各周波数成分は、その品質を改良するために、好適なフィルタによってフィルタ処理される。例えば、フィルタは、窓関数318であり得る。一実装では、窓関数は、以下のように定義されるハニング窓である。

【数3】

$$\text{ハニング窓}(f) = \begin{cases} f_1 < f < f_2 & 1 - \cos\left(2\pi \frac{f-f_1}{f_2-f_1}\right), \\ \text{他} & 0, \end{cases}$$

式中、 f は、受信されたエコー信号の周波数成分を表し、 f_1 および f_2 は、それぞれ、符号化パルスの開始周波数および終了周波数である。例えば、FMパルス302のエコー信号をフィルタ処理するために使用される f_1 および f_2 の値は、それぞれ、620kHzおよび720kHzである。

【0047】

いくつかの実施形態では、コントローラ110は、伝送された信号302とのフィルタ処理された308、310の相互相関を算出する。これは、例えば、伝送された信号302の共役および時間逆転バージョンとともにフィルタ処理された308、310を畳み込むことによって、達成され得る。結果として生じる信号は、次いで、図3D-1および3D-2に描写されるように、時間ドメインにおいて再構築される。例えば、較正信号30

10

20

30

50

8 およびエコー信号 3 1 0 は、時間ドメインにおいて、それぞれ、信号 3 2 0 および 3 2 2 を形成するように再構築される。示されるように、微小気泡キャビテーションに起因する再構築されたエコー信号 3 2 2 は、元の受信された信号 3 0 6 よりも高い信号対雑音比を有し得る。エコー信号 3 2 2 は、次いで、ライブラリの中に記憶され、超音波手技中に微小気泡キャビテーションの存在を検出するための参照信号として使用され得る。

【0048】

種々の実施形態では、検出されたエコー信号 3 0 6 のスペクトルシグネチャ 3 1 0 内の高調波 3 1 4、超高調波 3 1 6、および／または副高調波（図示せず）が、参照信号 3 2 2 を再構築するときに含まれる。一実装では、各高調波、超高調波、および／または副高調波が、その対応するフィルタによって処理される。例えば、基本周波数の k 次高調波に関連付けられるフィルタは、以下のように定義され得る。

【数 4】

$$\text{フィルタ}^k(f) = A^1\left(\frac{f}{k}\right) \times e^{ik\phi^1\left(\frac{f}{k}\right)}$$

式中、 $A^1(f)$ および $\phi^1(f)$ は、基本周波数フィルタの振幅および位相を表し、 k は、整数または分数であることができる。故に、 k 次高調波に関連付けられるフィルタは、高調波の次数、（すなわち、 k ）に基づいて、基本周波数に関連付けられるフィルタをスケールリングすることによって算出される。このスケールリングされた高調波周波数フィルタは、高調波、超高調波、および／または副高調波信号の分解能および／または信号対雑音比を改良し得、それは、例えば、安定したキャビテーション（副高調波が強い）、および／または慣性キャビテーション（広帯域雑音が増加し、より多くの高次高調波周波数が発生する）を検出するために、特に有用であり得る。

【0049】

図 4 は、本発明の種々の実施形態による、各々がキャビテーションタイプに関連付けられる複数の参照信号を含む信号ライブラリを確立するためのアプローチ 400 を描写する。第 1 のステップ 402 では、超音波システム、キャビテーション検出器、および／または撮像デバイス 112 が、キャビテーション事象の存在を検出し、上で説明される基準に基づいてキャビテーションのタイプを決定するために、利用される。第 2 のステップ 404 では、キャビテーションのタイプが検出される場合、変換器要素 104 のうちの少なくともいくつかおよび／または別個の検出器デバイス 122 が、微小気泡キャビテーションから放出される信号を測定するために使用される。第 3 のステップ 406 では、受信された信号が、それに関連付けられるスペクトル情報を得るために、コントローラ 108 に伝送される。第 4 のステップ 408 では、スペクトル情報が、フィルタ処理され、変換器要素 104 から伝送される超音波信号と相互相関される。第 5 のステップ 410 では、再構築アプローチ（逆フーリエ変換等）が、時間ドメインにおいてフィルタ処理されたスペクトル情報を参照信号に変換するために利用される。第 6 のステップ 412 では、参照信号およびキャビテーションタイプが、信号ライブラリの中に記憶される。異なるタイプのキャビテーションが、異なるスペクトルシグネチャ、したがって、異なる参照信号を有し得るので、ステップ 402 - 412 は、マッピングが完了するまで、すなわち、全てのタイプのキャビテーションおよびそれらの対応する信号が取得され、信号ライブラリの中に記憶されるまで、あらゆるタイプのキャビテーションに対して反復して実施され得る。

【0050】

各参照信号は、微小気泡キャビテーションによって放出される信号の一部のみがキャビテーションを検出するために十分である限り、および／または、他のタイプのキャビテーションに対応する他の参照信号と十分に異なる限り、そのような信号の一部を含み得ることに留意されたい。例えば、特定のキャビテーションタイプの特定の段階中に取得されるキャビテーション信号の一部が、任意のキャビテーションタイプの任意の段階における任意の信号と異なる場合、異なるスペクトルシグネチャを有する場合、キャビテーション信号のこの一部のみが、特定のキャビテーションタイプの存在を検出するために十分であり

得、したがって、他の段階において取得される他の部分は、破棄され得る。キャビテーションの特定のモードの代理として効果的に役割を果たすために信号部分（または信号）が他の参照信号と異ならなければならない程度は、検出の感度と陽性合致に関連付けられる所望の信頼レベルとの両方に依存する。例えば、参照信号は、利用可能な検出器回路によって確実に区別可能であり得、その場合、適切な信頼レベルが内在する。隣接参照信号（およびそれらの関連付けられるキャビテーションモード）間の細かい判別が臨床目的のために不必要である場合、信頼レベルは、識別の軽微な不正確性に対する許容度を反映するように緩和されることができる。

【0051】

図2Aを再び参照すると、種々の実施形態では、信号ライブラリは、メモリ206内のデータベース204の中に記憶される。メモリ206は、1つ以上の揮発性もしくは不揮発性記憶デバイス、例えば、DRAM、SRAM等のランダムアクセスメモリ（RAM）デバイス、読み取り専用メモリ（ROM）デバイス、磁気ディスク、光ディスク、フラッシュメモリデバイス、および／または他のソリッドステートメモリデバイスを含むか、または本質的にそれから成り得る。メモリ206の全てまたは一部は、例えば、ネットワーク（例えば、イーサネット（登録商標）、WiFi、携帯電話ネットワーク、インターネット、または任意のローカルエリアもしくは広域ネットワーク、またはデータ転送および通信をサポートすることが可能なネットワークの組み合わせ）を介して超音波システム100および／または撮像機112に接続される1つ以上の記憶デバイスとして、超音波システム100および／または撮像機112から遠隔に位置し得る。本明細書で利用されるように、用語「記憶装置」は、広義には、任意の形態のデジタル記憶装置、例えば、光学記憶装置、磁気記憶装置、半導体記憶装置等を含意する。データベース204は、参照信号および種々のタイプの微小気泡キャビテーション（またはそこへのポインタ）を記憶し得る。例えば、データベース204は、一連の記録として編成され得、一連の記録の各々は、参照信号（すなわち、スペクトルシグネチャ）を特定のタイプのキャビテーションとして分類し、一連の記録は、好適な様式（例えば、非圧縮バイナリファイル、.wavファイル、圧縮信号ファイル等）で、参照信号を符号化する1つまたは複数のファイルへのポインタを含み得る。加えて、記録は、例えば、下でさらに説明されるように、各参照信号に関連付けられるキャビテーションの場所および／または経過時間を含む他の情報のためのフィールド（またはそこへのポインタ）を含み得る。

【0052】

種々の実施形態では、予測物理的モデルが、超音波／パルスの送達に先立って、微小気泡キャビテーション（例えば、キャビテーションのタイプおよび／または場所）に関連付けられるスペクトルシグネチャを予測するために使用される。物理的モデルは、特定の音響伝送パターン（例えば、チャープ信号）に対する微小気泡の非線形応答を表すこと、および／または、音響伝搬をモデル化することができる。例えば、伝送パターンは、以下のように定義されるチャープ信号であり得る。

【数5】

$$\text{伝送信号}(t) = \sin\left(2\pi\left(f_1 + \frac{f_2 - f_1}{T}t\right)t\right)$$

式中、 f_1 および f_2 は、チャープの周波数境界を表し、 T は、チャープの周期を表し、 t は、時間である。チャープ信号への微小気泡の非線形応答は、以下のようにモデル化されることができる。

【数6】

$$\text{受信信号}(t^*, K) = \sin\left(K * 2\pi\left(f_1 + \frac{f_2 - f_1}{T}t^*\right)t^*\right)$$

式中、 t^* は、時間遅延を伴わない時間変数であり、 $0 \sim T$ に及び、 K は、非線形性応答の次数、である（例えば、 $f_0/2$ 副高調波応答に関して $K = 1/2$ ）。加えて、物理的

10

20

30

50

モデルは、変換器要素104の幾何学形状、および標的領域に対するそれらの場所および向きと、変換器要素104から伝送されるであろう超音波の振幅、周波数、および位相とについての記憶された情報に基づいて、組織内の超音波ビーム経路を予測し得る。加えて、物理的モデルは、例えば、製造、使用、および修理中、および／または、要素104が熱によって変形されることの結果として変換器要素104がそれらの予測される場所から移動またはシフトすることに起因する音響変換器出力誤差を考慮し得る。変換器出力誤差を決定するためのアプローチは、例えば、米国特許第7,535,794号（その内容が参照することによって本明細書に組み込まれる）の中で提供されている。

【0053】

加えて、物理的モデルは、ビーム経路に沿った材料特性（例えば、組織のエネルギー吸収、組織の液体含有量、または採用された周波数における音速）等のパラメータを含み得る。材料特性は、上で説明されるような撮像機112および／または他の好適なデバイスを使用して、収集され得る。例えば、標的を包囲し、超音波によって横断される組織が、患者の頭蓋骨である場合、コンピュータ断層撮影（CT）による撮像が、頭蓋骨の解剖学的特性（頭蓋骨の厚さ、局所骨密度、および／または表面領域に対する法線を含む方向特徴または幾何学的特徴）を抽出するために使用され得る。頭蓋骨領域216の局所幾何学的モデルまたはマッピングを作成する方法は、例えば、米国特許公開第2010/0179425号（その開示全体が参照することによって本明細書に組み込まれる）に説明されている。加えて、頭蓋骨の構造不均一性が、頭蓋骨の微細構造レベルで定量化され得るインジケータを使用して特徴付けられ得、インジケータは、撮像機112を使用して取得される画像において測定される頭蓋骨密度に基づいて決定される。好適な方法は、米国特許公開第2016/0184026号（その開示全体が参照することによって本明細書に組み込まれる）に説明されている。

【0054】

予測される音響ビーム経路とビーム経路に沿った材料特性とに基づいて、物理的モデルは、音響および／または熱シミュレーションを実施し、異なる領域が、その程度異なる数量の超音波／パルスを反射および／または吸収し、どの程度異なる結果として生じるそれに及ぼされる音圧を有するかを推定し得る。続いて、物理的モデルは、予測される音圧および材料特性に基づいて、キャビテーション事象およびその関連付けられるスペクトルシグネチャ（周波数成分およびその重量等）の存在を予測し得る。物理的モデルは、次いで、周波数成分からの種々の寄与を組み合わせ、例えば、逆フーリエ変換を利用し、考慮されている音響ビーム経路および振幅によって発生させられることが予測されるキャビテーション事象のための予測される参照信号を発生させ得る。異なる音圧および／または材料特性が異なるタイプのキャビテーションをもたらし得るので、一実施形態では、物理的モデルは、各々が1つのタイプのキャビテーションに関連付けられる複数の参照信号を生成する。予測される参照信号およびそれらの関連付けられるキャビテーションタイプは、次いで、データベース204内の信号ライブラリの中に記憶される。再度、各参照信号は、キャビテーション事象の存在およびタイプを十分に識別できる予測される信号の一部のみを含み得る。

【0055】

図5は、本発明の種々の実施形態による、予測物理的モデルを使用して、各々がキャビテーションタイプに関連付けられる複数の参照信号を有する信号ライブラリを確立するためのアプローチ500を描写する。第1のステップ502では、物理的モデルが、標的場所と、変換器要素104の幾何学形状、および標的に対するそれらの場所および向きについての情報とに基づいて、組織内の超音波ビーム経路を予測する。第2のステップ504では、物理的モデルが、自動的に、またはオペレータ入力によって、ビーム経路に沿った組織の材料特性を取得する。第3のステップ506では、物理的モデルが、ステップ502、504において発生させられる／得られる微小気泡の特性および情報に基づいて、ビーム経路に沿った種々のタイプの微小気泡キャビテーションのスペクトルおよび／または時間ドメインシグネチャを予測する。第4のステップ508では、物理的モデルが、予測

されるスペクトルシグネチャに基づいて、種々のタイプのキャビテーションに関連付けられる時間ドメイン参照信号を生成する。第5のステップ510では、発生させられた参照信号およびそれらの関連付けられるキャビテーションタイプが、データベース204内の信号ライブラリの中に記憶される。

【0056】

種々の実施形態では、時間ドメインにおける種々のキャビテーションタイプに関連付けられる参照信号は、物理的モデルによって予測されるスペクトルシグネチャと、変換器要素および／または別個の検出器デバイスを使用して測定されるスペクトルシグネチャとに基づいて、発生させられる。例えば、物理的モデルは、最初に、スペクトルシグネチャを予測し、続いて、変換器要素および／または別個の検出器デバイス122によって取得される測定されたエコー信号に基づいて、スペクトルシグネチャ内の1つ以上の周波数および／またはそれらの重みを調節し得る。調節されたスペクトルシグネチャは、次いで、キャビテーション検出／識別のために、時間ドメインにおける参照信号に変換され得る。

【0057】

好ましい実施形態では、参照信号は、キャビテーションの場所情報をさらに含む。一実施形態では、キャビテーションの場所を示すために、超音波／パルス放出の時間とキャビテーションからのエコー信号の受信との間の経過時間 Δt が、時間ドメインにおいて参照信号の中に導入される。経過時間は、上で説明されるような測定および／またはモデル予測に基づいて、決定され得、各経過時間は、キャビテーション場所に対応する。例えば、図6を参照すると、場所A、B、およびCにおいて発生するキャビテーションは、同一のタイプであり、したがって、それらは、参照信号602の同じ構造を有し得る。しかし、それらの場所の差異により、場所A、B、およびCにおいて発生するキャビテーションは、それぞれ、異なる経過時間 Δt_1 、 Δt_2 、および Δt_3 を有し得る。参照信号602の中に場所情報を含むために、種々の実施形態では、参照信号602は、時間ドメインにおけるその開始時間604の前に経過時間 Δt_1 、 Δt_2 、および Δt_3 を含むことによって「拡張」され、それによって、場所A、B、およびCにおいて発生するキャビテーションに関連付けられる新しい参照信号606、608、610をそれぞれ生成する。したがって、参照信号606、608、610は、（参照信号602を組み込むことによって）キャビテーションタイプおよび（経過時間 Δt_1 、 Δt_2 、および Δt_3 を組み込むことによって）キャビテーション場所の両方に関する情報を提供する。種々の実施形態では、各キャビテーション場所は、対応する参照信号内の経過時間および組織内の音速に基づいて、算出される。場所情報は、次いで、データベース204内の信号ライブラリの中のそのそれぞれの参照信号とともに記憶され得る。

【0058】

微小気泡キャビテーションから放出され、変換器要素によって受信されるエコー信号は、それらの間の組織を横断するときには減衰し得る。減衰率は、異なる波周波数に対して、および／または異なる組織型において異なり得る。上で説明されるように、キャビテーション応答は、概して、いくつかの周波数成分を含み、したがって、各周波数成分は、減衰率を有し得る。加えて、種々のタイプの組織を横断する周波数成分も、異なる減衰率を有し得る。故に、種々の実施形態では、予測物理的モデルは、エコー経路に沿った波／パルス周波数および／または材料特性に基づいて、キャビテーション場所から変換器要素までの音響波／パルスの減衰を考慮することによって、キャビテーションに関連付けられる予測されるスペクトルシグネチャ（それによって、参照信号）を調節する。故に、各々が特定の場所（例えば、キャビテーション事象と変換器との間の距離の観点から定義される）における特定のタイプのキャビテーションに関連付けられた複数の参照信号が、発生させられ得る。再度、これらの参照信号は、データベース204内の信号ライブラリの中に記憶され得る。

【0059】

複数の参照信号が、上で説明されるように、発生させられ、微小気泡キャビテーションの種々の場所を検出するために利用され得るが、1つの参照信号602が、例えば、下で

10

20

30

40

50

さらに説明されるような「移動窓」アプローチを使用して、同じ目標を達成するために十分であり得ることが、強調されるべきである。

【0060】

上で説明されるステップで構築される信号ライブラリは、微小気泡キャビテーションのリアルタイム検出および／または場所のために、後続の超音波手技中に使用される。これは、いくつかの実施形態では、信号ライブラリを構築するためのステップが、標的の治療が開始する前に完了することを意味する。他の実施形態では、特定の治療シーケンスのための構築するステップは、早期治療シーケンス中にとられる。種々の実施形態では、超音波手技中、微小気泡から放出／反射される音響信号は、連続的に、または離散様式で繰り返し検出される。受信されたエコー信号は、例えば、整合フィルタ（相互相関を使用して実装される）または任意の他の好適な技法を使用して、信号ライブラリの中に記憶された参照信号に対して比較される。各参照信号は、合致スコアを割り当てられ、参照信号は、そのスコアが事前決定された閾値を上回る場合、受信されたエコー信号に合致すると見なされる。2つ以上の参照信号が、閾値を上回る合致スコアを有する場合、最高合致スコアを有する参照信号が、最も近い合致参照信号として識別される。最も近い合致参照信号が識別されると、この信号は、その関連付けられるキャビテーションタイプが存在することを示し、キャビテーションの場所は、その参照信号に関連付けられる前もって決定された場所情報から容易に推測されることができる。

【0061】

例えば、図7Aを参照すると、信号ライブラリ700は、各々が1つの場所における1つのタイプのキャビテーションに対応する参照信号702-710を含み得る。超音波手技中の時間 t_1 において微小気泡から受信された音響信号712は、どの参照信号が受信された信号712に合致するかどうかを決定するために、参照信号702-710に対して比較され得る。参照信号702-710に割り当てられる全ての合致スコアが閾値を下回る場合、参照信号702-710に関連付けられるタイプのキャビテーションが、現在存在していないことが仮定され得る。合致に対して検索するこのプロセスは、超音波手技中に継続し得る。例えば、時間 t_2 において、受信された信号714に最良に合致する（すなわち、閾値を上回る最高合致スコアを有する）参照信号706が、識別され得、したがって、参照信号706に関連付けられるキャビテーションタイプおよび場所が発生したことが推測され得る。

【0062】

したがって、周波数ドメインにおける信号を使用して、キャビテーションの存在および／または場所を検出する従来のアプローチと異なり、本発明は、微小気泡からの受信されたエコー信号および時間ドメインにおける参照信号を直接比較し、最良合致参照信号からキャビテーション事象の存在、タイプ、および／または場所を推測する。時間ドメインにおける信号比較は、比較的短いプロセスであり、それによって、信号処理時間を節約する。加えて、本発明は、有利なこととして、時間ドメインにおける受信されたエコー信号が周波数ドメインにおける周波数成分に変換される必要があり、その後続いて、微小気泡キャビテーションの存在および／または場所を決定するために、各周波数成分をデータベース204内の記憶された記録と比較する従来のアプローチにおける要求される信号処理の複雑性を低減させる。

【0063】

図7Bは、種々の実施形態による、上で説明されるように構築される信号ライブラリを使用して、微小気泡キャビテーションのリアルタイム存在、タイプ、および／または場所を決定するための方法720を図示する。第1のステップ722では、超音波手技中、組織から放出／反射される音響信号が、変換器アレイの一部および／または別個の検出デバイス122を使用して、検出される。第2のステップ724では、受信された音響信号が、信号ライブラリ内の参照信号に対して比較され、最も近い合致が、識別される。合致する参照信号が識別されると、微小気泡キャビテーションのタイプおよび場所は、その参照信号に関連付けられる、前もって決定されたキャビテーションタイプおよび場所から容易

に推測されることができる（ステップ726）。

【0064】

種々の実施形態では、信号ライブラリは、受信された音響信号の部分である1つ以上の参照信号を含み、各部分は、1つのタイプのキャビテーションに対応する。信号の「部分」は、信号の一部または信号全体を指し得るが、算出効率のために、キャビテーションのタイプを明らかにするために、検出された信号への確実な合致を達成するために必要な最小量の信号を使用することが望ましいことを理解されたい。例えば、信号部分は、キャビテーションのタイプを最も固有に、または確実に特徴付ける参照信号の一部であり得る。微小気泡からエコー信号を受信すると、参照信号は、キャビテーションの存在およびタイプを決定するために、受信された信号に沿って移動させられ得る「窓」としての機能を果たす。例えば、図8Aを参照すると、信号ライブラリ800は、1つのタイプのキャビテーションにそれぞれ対応する参照信号802、804を含み得る。超音波手技中の時間 t_1 において微小気泡から受信される音響エコー信号806は、いずれかの参照信号が受信された信号806のいずれかの部分に合致するかどうかを決定するために、参照信号802、804に対して比較され得る。いかなる参照信号も受信された信号806のいずれの部分にも合致しないことが見出された場合、参照信号802、804に関連付けられるタイプのキャビテーションが、現在存在していないことが推測され得る。受信された音響エコー信号（例えば、時間 t_2 において受信される信号808）が、参照信号802に合致することが識別される部分810を含む場合、参照信号802に関連付けられるキャビテーションタイプが発生したことを示す。加えて、種々の実施形態では、受信された信号808に関連付けられるキャビテーション場所は、組織媒体内の音速および超音波放出の開始と参照信号804に合致する部分810の開始時間812との間の経過時間に基づいて、算出される。

10

20

【0065】

音響減衰が、異なる周波数を有し、および／または異なる材料特性を伴う組織を横断する波／パルスに対して異なり得るので、ある時は、超音波手技に先立って、参照信号内の全てのキャビテーションシグネチャを識別することは、困難であり得る。参照信号の部分を「移動窓」として使用することは、場所情報を参照信号に符号化する必要性を排除することによって、複雑性を低減させる。より具体的には、キャビテーション場所は、飛行時間アプローチ、すなわち、信号が変換器要素によって伝送される時間、合致する部分810が変換器要素によって検出される時間、および罹患組織を通じた音速を使用して、識別され得る。キャビテーション場所のこのリアルタイム決定が、エコービーム経路上の変動する組織性質の影響を反映するので、例えば、一般的音速を使用する推定値に基づく技法よりも正確な場所情報を提供し得る。

30

【0066】

図8Bは、種々の実施形態による、種々のタイプのキャビテーションに対応する参照信号の部分を含む信号ライブラリを使用して、微小気泡キャビテーションのリアルタイム存在、タイプ、および／または場所を決定するための方法820を図示する。第1のステップ822では、超音波手技中、組織から反射される、放出された音響信号が、変換器アレイの一部および／または別個の検出デバイス122を使用して、検出される。第2のステップ824では、参照信号の1つ以上の部分が、受信された音響信号に沿って移動する窓としての役割を果たし、参照信号の部分のうちの1つへの最も近い合致を有する受信された信号の部分が、識別される。換言すると、各タイプのキャビテーションは、そのタイプのキャビテーションを示す信号の一部に関連付けられ、受信された信号は、存在し得る複数のキャビテーションタイプを決定するために、同時に、または連続的に、移動窓様式で複数の信号部分に対して分析される。もう一度、各部分は、特定のキャビテーションタイプを示す単一の参照信号または2つ以上の参照信号であり得る。

40

【0067】

参照信号の部分のうちの1つの中の信号に合致する受信された信号の一部が識別されると、微小気泡キャビテーションのタイプは、（第3のステップ826において）その参照

50

信号に関連付けられるキャビテーションタイプに対応すると仮定され得る。加えて、キャビテーションの場所は、（第4のステップ828において）組織媒体内の音速および超音波放出と参照信号に合致する信号部分の開始時間との間の経過時間に基づいて、決定されることができる。

【0068】

一般に、変換器アレイから伝送される超音波に応答して、微小気泡から受信される信号を分析すること、音響信号測定および／または物理的モデル予測に基づいて、種々のキャビテーションタイプおよび／または場所に関連付けられる参照信号を取得すること、信号ライブラリを確立すること、超音波手技中に受信された信号に合致するライブラリ内の参照信号を識別すること、識別された合致参照信号からキャビテーションタイプおよび／または場所を推測すること、および／または上で説明されるように、組織媒体内の音速および経過時間に基づいて、キャビテーション場所を算出することを含む組織内の微小気泡キャビテーションを検出および／または特定するための機能性は、撮像機のコントローラ、キャビテーション検出デバイス113、および／または超音波システム内に統合されるか、または、別個の外部コントローラまたは1つもしくは複数の他の算出エンティティによって提供されるかどうかにかかわらず、ハードウェア、ソフトウェア、もしくは両方の組み合わせで実装される1つ以上のモジュールにおいて構造化され得る。機能が1つ以上のソフトウェアプログラムとして提供される実施形態に対して、プログラムは、FORTRAN、PASCAL、JAVA（登録商標）、C、C++、C#、BASIC、種々のスクリプト言語、および／またはHTML等のいくつかの高レベル言語のうちのいずれかで書かれ得る。加えて、ソフトウェアは、標的コンピュータ（例えば、コントローラ）上に常駐するマイクロプロセッサにダイレクトされるアセンブリ言語で実装されることができる。例えば、ソフトウェアは、IBM PCまたはPCクローン上で起動するように構成される場合、Intel 80x86アセンブリ言語で実装され得る。ソフトウェアは、限定ではないが、フロッピー（登録商標）ディスク、ジャンプドライブ、ハードディスク、光ディスク、磁気テープ、PROM、EPROM、EEPROM、フィールドプログラマブルゲートアレイ、またはCD-ROMを含む製造品上で具現化され得る。ハードウェア回路を使用する実施形態は、例えば、1つ以上のFPGA、CPLD、もしくはASICプロセッサを使用して実装され得る。

【0069】

加えて、本明細書で使用される用語「コントローラ」は、広義には、上で説明されるような任意の機能性を実施するために利用される全ての必要なハードウェアコンポーネントおよび／またはソフトウェアモジュールを含む。コントローラは、複数のハードウェアコンポーネントおよび／またはソフトウェアモジュールを含み得、機能性は、異なるコンポーネントおよび／またはモジュールの間で拡散されることができる。

【0070】

本発明のある実施形態が、上で説明される。しかしながら、本発明は、これらの実施形態に限定されず、むしろ、本明細書に明白に説明されるものへの追加および修正も、本発明の範囲内に含まれることを明白に留意されたい。

【0071】

以下が請求される。

【図 1】

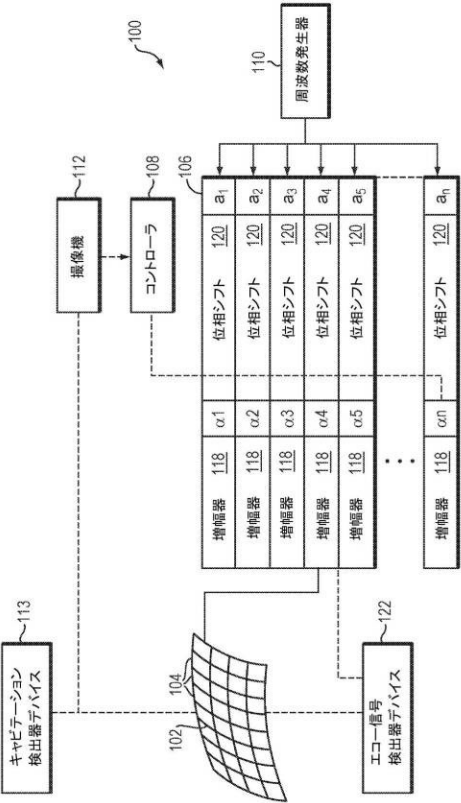


FIG. 1

【図 2 A】

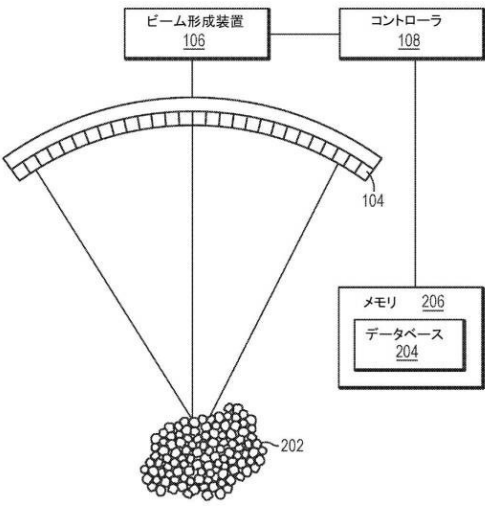


FIG. 2A

【図 2 B】

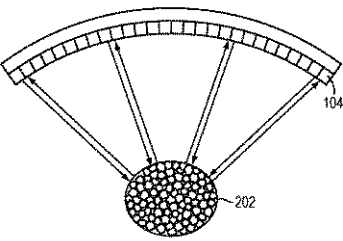


FIG. 2B

【図 2 D】

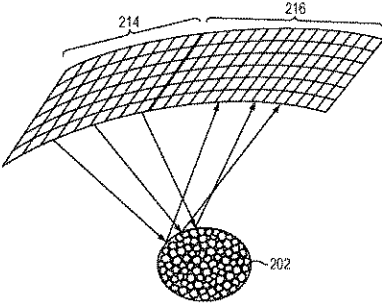


FIG. 2D

【図 2 C】

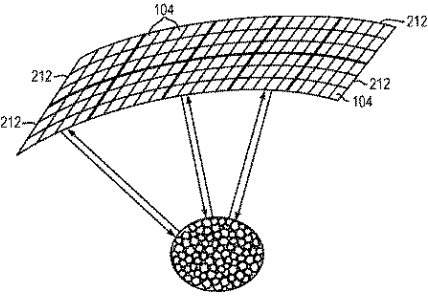


FIG. 2C

【図 3 A】

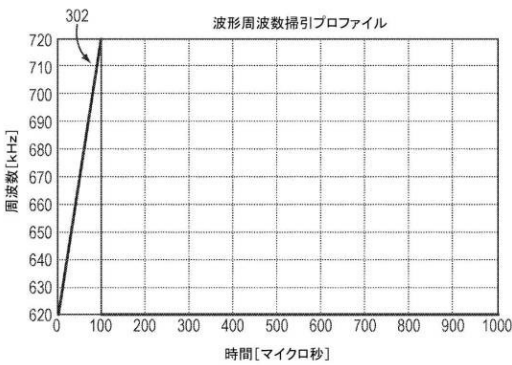
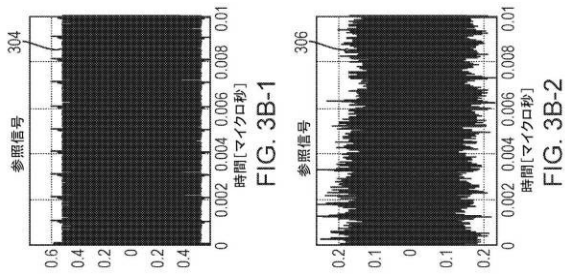
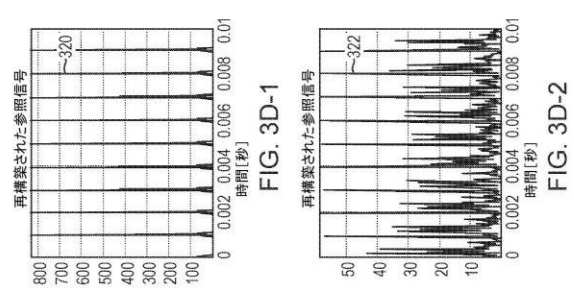


FIG. 3A

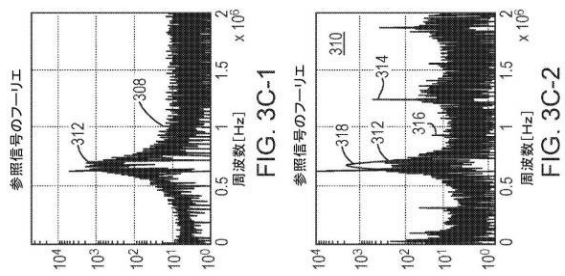
【図 3 B】



【図 3 D】



【図 3 C】



【図 4】

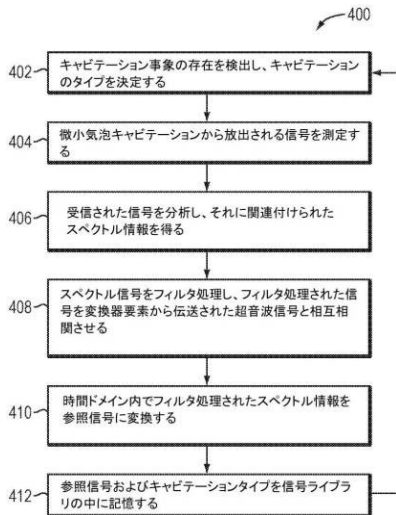


FIG. 4

【図 5】

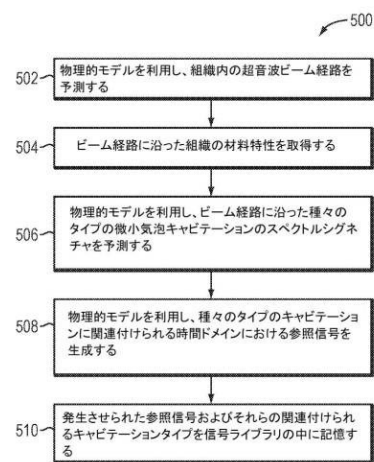


FIG. 5

【図 6】

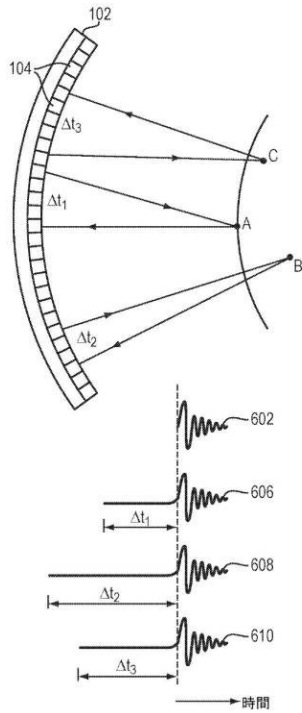


FIG. 6

【図 7 A】

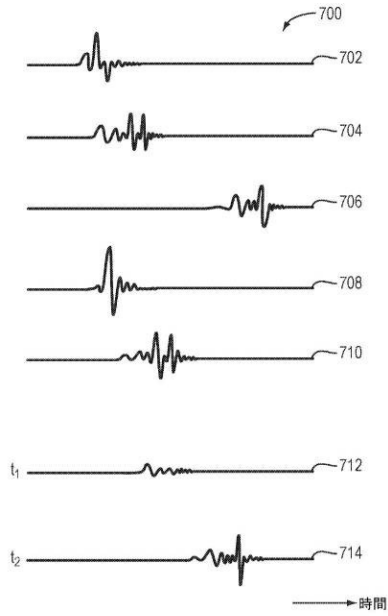


FIG. 7A

【図 7 B】

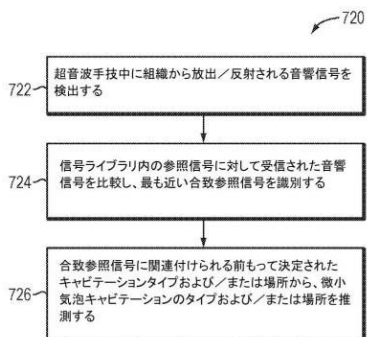


FIG. 7B

【図 8 A】

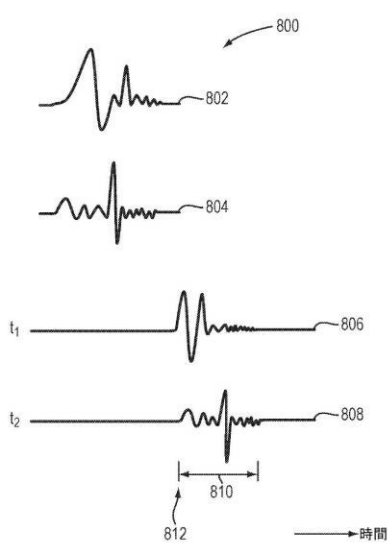


FIG. 8A

【図 8 B】

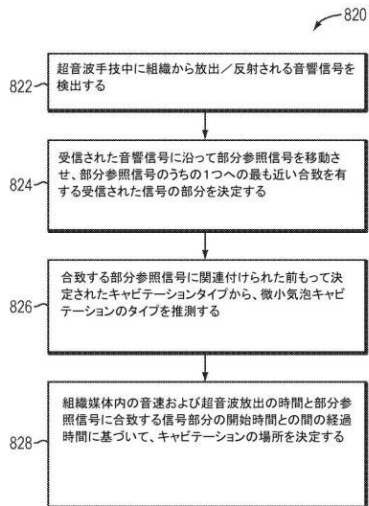


FIG. 8B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2018/000073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B8/08 A61B8/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/062342 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; POWERS JEFFREY E [US]) 29 May 2008 (2008-05-29) page 2, line 26 - page 3, line 21; claims; figures page 4, line 9 - page 19, line 17 -----	1-28
A	WO 2017/004562 A1 (UNIV COLUMBIA [US]) 5 January 2017 (2017-01-05) the whole document -----	1-28
X	WO 2010/103469 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; POWERS JEFFREY E [US]; SHAMDASANI) 16 September 2010 (2010-09-16) page 15, line 31 - page 23, line 7; claims; figures ----- -/--	1-28
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 April 2018		25/04/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mundakapadam, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/000073

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LI TONG ET AL: "A new active cavitation mapping technique for pulsed HIFU applications-bubble doppler", IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS, FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, IEEE, US, vol. 61, no. 10, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 1698-1708, XP011559943, ISSN: 0885-3010, DOI: 10.1109/TUFFC.2014.006502 [retrieved on 2014-09-25] the whole document	1-28
A	US 2010/318002 A1 (PRUS OLEG [IL] ET AL) 16 December 2010 (2010-12-16) the whole document	1-28
A	WO 2009/083557 A1 (BRACCO RESEARCH SA [CH]; ARDITI MARCEL [CH]; MESSENGER TRISTAN [FR]; SC) 9 July 2009 (2009-07-09) the whole document	1-28
A	KR 2012 0020390 A (UNIV KOREA RES & BUS FOUND [KR]) 8 March 2012 (2012-03-08) the whole document	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/000073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008062342 A2	29-05-2008	US 2010056924 A1 WO 2008062342 A2	04-03-2010 29-05-2008
WO 2017004562 A1	05-01-2017	NONE	
WO 2010103469 A1	16-09-2010	NONE	
US 2010318002 A1	16-12-2010	EP 2440292 A1 US 2010318002 A1 WO 2010143072 A1	18-04-2012 16-12-2010 16-12-2010
WO 2009083557 A1	09-07-2009	CN 101917908 A EP 2234543 A1 JP 5524860 B2 JP 2011507647 A US 2011015522 A1 WO 2009083557 A1	15-12-2010 06-10-2010 18-06-2014 10-03-2011 20-01-2011 09-07-2009
KR 20120020390 A	08-03-2012	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 プルス, オレグ
イスラエル国 3 4 4 6 7 オーティー, ハイファ, シムソン ストリート 9

(72)発明者 レヴィ, ヨアフ
イスラエル国 オーティー, ヒナニット, テル メナシェ 2 1

Fターム(参考) 4C160 JJ34 JJ35 JJ36

4C601 BB03 BB16 DD01 EE16 FF12 FF13 GB44 HH10 JB33 JB41
LL07 LL33

专利名称(译)	空化位置		
公开(公告)号	JP2020505134A	公开(公告)日	2020-02-20
申请号	JP2019539790	申请日	2018-01-05
[标]申请(专利权)人(译)	因赛泰克有限公司		
申请(专利权)人(译)	InSightec的有限公司		
[标]发明人	レヴィ ヨアフ		
发明人	プルス, オレグ レヴィ, ヨアフ		
IPC分类号	A61B8/08 A61N7/00		
CPC分类号	A61B8/0808 A61B8/085 A61B8/4416 A61B8/4488 A61B8/4494 A61B8/481 A61B8/5223 A61B8/08 A61B8/14 A61B8/5215 A61B8/5292 A61B8/54		
FI分类号	A61B8/08 A61N7/00		
F-TERM分类号	4C160/JJ34 4C160/JJ35 4C160/JJ36 4C601/BB03 4C601/BB16 4C601/DD01 4C601/EE16 4C601 /FF12 4C601/FF13 4C601/GB44 4C601/HH10 4C601/JB33 4C601/JB41 4C601/LL07 4C601/LL33		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	15/415351 2017-01-25 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于检测由超声换能器发射的超声波引起的微泡空化的各种方法包括：将至少一个时域参考信号与微泡空化相关联；将至少一个时域参考信号与微泡空化相关联。使换能器发射一个或多个超声脉冲；在时域中，响应于所发送的超声脉冲，从微泡中获取回波信号；基于它们之间的相似性将回声信号的至少一部分与时域参考信号的至少相应部分相关；基于参考信号的相应部分检测微泡空化。

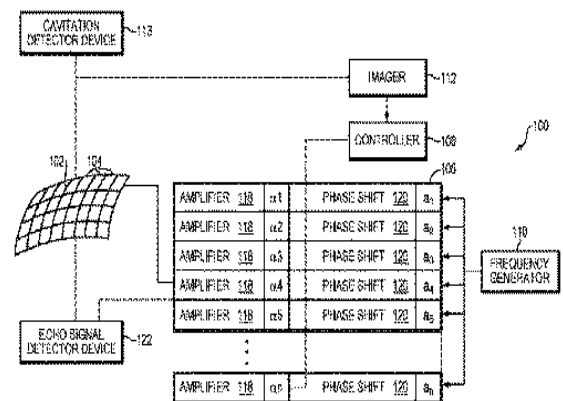


FIG. 1