

(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2010-512888

(P2010-512888A)

(43) 公表日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)

(51) Int. Cl.

A 6 1 B 8/06 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 8/06

テーマコード (参考)

4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2009-542106 (P2009-542106)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月21日 (2007. 12. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年8月14日 (2009. 8. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/064501
 (87) 国際公開番号 W02008/074889
 (87) 国際公開日 平成20年6月26日 (2008. 6. 26)
 (31) 優先権主張番号 06126850. 4
 (32) 優先日 平成18年12月21日 (2006. 12. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

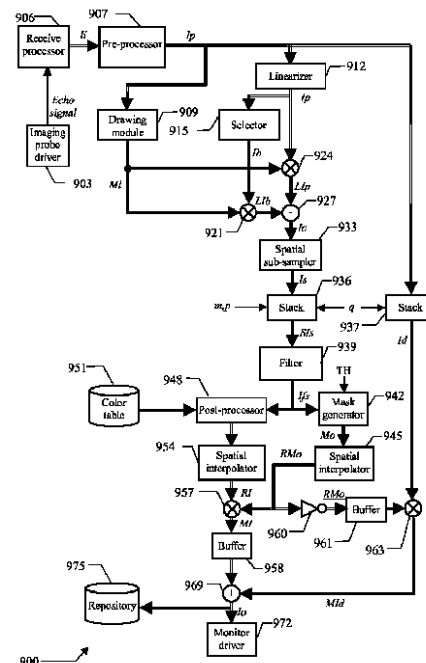
(71) 出願人 593069934
 ブラック インターナショナル ベスロー
 テン フェノートシャップ
 オランダ国 1 0 7 7 ゼットイックス・アム
 ステルダム、ストラウインスキーラン 3
 0 5 1 番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100125874
 弁理士 川端 純市
 (72) 発明者 ペーテル・フリッキング
 スイス、ツェーハー 1 2 0 8 ジュネヴァ
 、ルート・デュ・シェン 5 3 番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医用画像用途における固定化された造影剤の脱離の検知

(57) 【要約】

造影剤が灌流される身体部位を画像化するためのソリューションを提案する。対応する方法 (900) は、(例えば、超音波スキャナを用いて取得した) 一連の入力画像を供するステップ (903-907) を有し、当該入力画像は、身体部位にかかる経時的デジタル表現を与える。入力画像は、それぞれ、複数の入力値 (つまり、ピクセルもしくはボクセル値) を含み、当該入力値は、それぞれが、造影剤が含まれると思われる身体部位の、(例えば、超音波についてのエコーのような、) 対応する位置における質問信号 (インタロゲーション・シグナル (interrogation signal)) に対する応答を示している。本方法は、さらに、入力画像から選択された複数の画像 (入力画像の全て、または、入力画像の部分集合) から、少なくとも1つのフィルタ処理画像を生成するステップ (912-969) を有する。フィルタ処理画像は、それぞれが、複数の位置から選択される複数の位置 (例えば、関心領域すなわち ROI) についてのフィルタ処理値を含んでいる。選択された位置におけるフィルタ処理値は、それぞれ、ある一時間中、当該選択された



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

造影剤が還流される身体部位を画像化する方法（９００）であって、

前記身体部位の経時的デジタル表現を与える一連の入力画像を供するステップ（９０３－９０７）であって、

前記入力画像が、それぞれ、複数の入力値を含み、

前記入力値が、それぞれ、前記造影剤が含まれる可能性のある前記身体部位の対応する位置における質問信号に対する応答を示している、ステップ（９０３－９０７）、を有し、

前記入力画像から選択された複数の画像から少なくとも１つのフィルタ処理画像を生成するステップ（９１２－９６９）であって、

前記フィルタ処理画像が、それぞれ、前記位置から選択された複数の位置のそれぞれについてのフィルタ処理値を含み、

前記選択された位置のそれぞれについての前記フィルタ処理値が、非ゼロの第１閾値から前記第１閾値よりも大きい第２閾値までの間の長さの期間にわたり当該選択された位置において実質的に静止した後で当該選択された位置を離れた造影剤を示し、

前記フィルタ処理値を、

――前記第１閾値以下の長さの期間にわたり前記選択された入力画像の当該選択された位置において実質的に静止している造影剤による寄与がある場合に当該寄与を減じ、

――前記第２閾値以上の長さの期間にわたり前記選択された入力画像の当該選択された位置において実質的に静止している造影剤による寄与を減じる、ことにより求める、ステップ（９１２－９６９）、をさらに有する、方法。

【請求項 2】

前記造影剤は、患者内を循環して生物学的標的において実質的に固定化される標的特異性造影剤であり、

前記フィルタ処理値は、前記第１閾値から前記第２閾値までの間の長さの期間にわたり前記選択された位置において一時的に固定化された後で前記選択された位置から脱離した前記造影剤、および／または、前記第１閾値から前記第２閾値までの間の長さの期間にわたり前記選択された位置に留まる程度にゆっくりと移動している前記造影剤を示している、請求項 1 に記載の方法（９００）。

【請求項 3】

前記一連の入力画像を供するステップ（９０３－９０７）は、

前記入力画像を前処理することで、前記第１閾値以下の長さの期間にわたり前記選択された入力画像の各位置において実質的に静止している前記造影剤による寄与を減じるステップ（９０７）を含み、

前記生成するステップ（９１２－９６９）は、

比較値の参照値に対する変動を示す変動値を累積することで前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（９１２－９５８）であって、

前記比較値は、前記フィルタ処理画像に対応している特定の前記選択された入力画像を含む前記選択された入力画像の比較集合における前記選択された位置についての前記入力値の比較集合に基づいており、前記参照値は、入力画像のシークエンスにおいて前記選択された入力画像の前記比較集合に先行する前記選択された入力画像の１つにおける前記選択された位置についての入力値に等しい、ステップ（９１２－９５８）を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法（９００）。

【請求項 4】

前記生成するステップ（９１２－９６９）は、

比較値の参照値に対する変動を示す変動値を累積することで前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（９１２－９５８）であって、

前記比較値は、前記フィルタ処理画像に対応している特定の前記選択された入力画像を含

10

20

30

40

50

む前記選択された入力画像の比較集合における前記選択された位置についての前記入力値の比較集合に基づいており、前記参照値は、入力画像のシーケンスにおいて前記選択された入力画像の前記比較集合に先行する前記選択された入力画像の参照集合における前記選択された位置についての最小の応答を示している、ステップ（９１２－９５８）を含む、請求項１または２に記載の方法（９００）。

【請求項５】

前記フィルタ処理画像の少なくとも１つは、フィルタ処理画像の別のシーケンスを含み、

前記生成するステップ（９１２－９６９）は、

前記別のシーケンスにおいて前記フィルタ処理画像に先行する前記フィルタ処理画像の１つについての前記フィルタ処理値と前記変動値とを累積することにより、前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値を算出するステップ（９３９）を含んでいる、請求項３または４に記載の方法（９００）。

10

【請求項６】

さらに、前記特定の選択された入力画像を取得した瞬間に対して実質的にリアル・タイムで前記フィルタ処理画像それぞれを表示するステップ（９７２）を有する、請求項３ないし５のいずれかに記載の方法（９００）。

【請求項７】

前記選択された入力画像の前記比較集合は、前記特定の選択された入力画像を含み、

前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（９１２－９５８）は、

前記比較値を、前記特定の選択された入力画像における前記選択された位置についての前記入力値に設定するステップ（９３９）を含む、請求項３ないし６のいずれかに記載の方法（９００）。

20

【請求項８】

前記選択された入力画像の前記比較集合は、前記特定の選択された入力画像および前記シーケンスにおいて前記特定の選択された入力画像に先行する前記選択された入力画像の少なくとも１つを含む、請求項３ないし６のいずれかに記載の方法（９００）。

【請求項９】

前記フィルタ処理画像のそれぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（９１２－９５８）は、

前記選択された入力画像の前記比較集合を時間的にサブサンプリングするステップ（９３６）を含む、請求項８に記載の方法（９００）。

30

【請求項１０】

前記フィルタ処理画像のそれぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（９１２－９５８）は、

前記比較値を、前記選択された入力値の前記比較集合の前記入力値の１つであって前記選択された位置についての最大の応答を示す入力値に設定するステップ（９３９）を含む、請求項８または９に記載の方法（９００）。

【請求項１１】

前記入力値はそれぞれ、前記対応する位置についての前記応答に応じて増大し、

前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（９１２－９５８）は、

前記比較値を、前記入力値の前記比較集合についての最大の値に設定するステップ（９３９）を含む、請求項１０に記載の方法（９００）。

40

【請求項１２】

前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（９１２－９５８）は、

前記変動値を、前記比較値と前記参照値との差の絶対値に設定するステップ（９３９）を含む、請求項３ないし１１のいずれかに記載の方法（９００）。

50

【請求項 13】

前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（912-958）は、

前記変動値を、前記選択された位置についての前記応答が前記参照値から前記比較値まで減少する場合には、前記選択された位置についての前記応答の前記参照値から前記比較値までの減少を示すデルタ値に設定し、上記以外の場合には、ヌル値に設定するステップ（939）を含む、請求項3ないし11のいずれかに記載の方法（900）。

【請求項 14】

前記入力値はそれぞれ、前記対応する位置についての前記応答に応じて増大し、

前記フィルタ処理画像それぞれについての前記フィルタ処理値それぞれを算出するステップ（912-958）は、

前記変動値を、前記比較値が前記参照値よりも小さい場合には、前記参照値マイナス前記比較値に設定し、上記以外の場合には、ゼロに設定するステップ（939）を含む、請求項13に記載の方法（900）。

【請求項 15】

前記身体部位は、組織を含み、

前記一連の入力画像を供するステップ（903-907）は、

前記入力画像における前記組織による寄与を低減するステップ（906）を含む、請求項1ないし14のいずれかに記載の方法（900）。

【請求項 16】

前記生成するステップ（912-969）は、

前記一連の入力画像において背景画像を選択するステップ（915）と、

前記背景画像を、前記選択された入力画像から差し引くステップ（921-927）と、を含む、請求項1ないし15のいずれかに記載の方法（900）。

【請求項 17】

前記生成するステップ（907-969）は、

前記選択された入力画像について評価した解像度に基づいて前記選択された入力画像を空間的にサブサンプリングするステップ（933）を含む、請求項1ないし16のいずれかに記載の方法（900）。

【請求項 18】

前記一連の入力画像を供するステップ（903-907）は、

前記一連の入力画像において参照画像を選択し、前記選択された入力画像それぞれについて、前記参照画像に対する動きを補償するステップ（906）を含む、請求項1ないし17のいずれかに記載の方法（900）。

【請求項 19】

前記生成するステップ（912-969）は、

前記選択された入力画像を線形化して前記入力値それぞれを前記対応する位置における前記造影剤の濃度と実質的に比例させるステップ（912）を含む、請求項1ないし18のいずれかに記載の方法（900）。

【請求項 20】

前記生成するステップ（912-969）は、

前記フィルタ処理画像において所定の閾値に達していない前記フィルタ処理値それぞれを再設定することにより、前記フィルタ処理画像それぞれを簡略化するステップ（942-945；957）と、

前記入力画像を前記簡略化された前記フィルタ画像の対応する1つでオーバーレイすることによりオーバーレイ画像を作成するステップ（937；960-969）と、を含む、請求項1ないし19のいずれかに記載の方法（900）。

【請求項 21】

前記生成するステップ（912-969）は、

前記オーバーレイ画像において、前記フィルタ処理値それぞれを第1視覚符号化により

10

20

30

40

50

表現し、前記入力値それぞれを第2視覚符号化により表現するステップ（948-951）を含む、請求項20に記載の方法（900）。

【請求項22】

データ処理システム（100）において実行され、

請求項1ないし21のいずれかに記載の方法を実行する、コンピュータ・プログラム（900）。

【請求項23】

請求項1ないし21のいずれかに記載の方法にかかるステップを実行する手段（900）を有するシステム（100）。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、医用画像化分野と関連を有し、特に、造影剤による画像化用途に関する。

【背景技術】

【0002】

医用画像化技術は、（医用用途のための設備の分野内では、）非常に発達した技術であり、当該技術により、患者の身体部位を、実質上、非侵襲的方法で分析することが可能である。ある種の医用画像化技術は、身体部位に超音波を適用した結果発生するエコーの信号を記録することに基づいている。この技術は、患者に、（例えば、リン脂質安定化ガス充填マイクロバブルの懸濁液からなる、）超音波造影剤（UCA）を投与して実施可能である点で有利である。

20

【0003】

近年、特定の病変の検出を容易にする、標的特異性造影剤に関する提案がなされている。標的特性造影剤は、特定の（生物学上の）標的に到達してその場に固定化されて留まることに適化されている。とりわけ、標的特異性造影剤は、対応する——特定の組織あるいは受容体（レセプタ）のような——標的に特定の相互作用によって付着することが可能であり、例えば、望ましい挙動は、造影剤製剤過程において、（炎症性組織もしくは腫瘍組織と相互作用することができるような）標的特異性の結合基（リガンド）を入れることによって実現することが可能である。そのような標的特異性造影剤がひとたび標的に固定化されれば、それを検出することにより、それ以外の方法では同定が困難な、病変を識別することが可能になる。

30

【0004】

標的特異性造影剤と関係した課題は、投与された標的特異性造影剤の総量に対する比較的低い割合のみが、実際に標的に到達して標的に固定化されること、である。殆どの標的特性造影剤が、例えば、患者の肺および／または肝臓によって濾過され除去されるまで、循環しつづける。そして、測定されるエコー信号は、固定化した（標的特異性）造影剤によるもの、循環あるいは自由に流れる（標的特異性）造影剤によるもの、周囲の組織によるもの、といった相異なる寄与の結果物である。したがって、固定化された造影剤によって生成されるエコー信号と、循環する造影剤および組織によって生成されたエコー信号とを区別することは相当に困難である。とりわけ、（時には、それは、別々に標的に到達した、造影剤の単一粒子群で構成される）低濃度の固定化された造影剤を、はるかに高濃度な循環中の造影剤と区別することは殆ど不可能である。

40

【0005】

現在の実務にあっては、循環している造影剤が完全に無くなって（濾過されて除去されて）固定化された造影剤を識別できるようになるのを待つ必要がある。しかしながら、これには、かなりの長時間（数十分程度）を要することもある。

【0006】

2006年11月9日出願の国際特許出願 PCT/EP2006/068305 は、固定化された造影剤の検出を容易にするためのソリューションを開示する。（本願は、参照により、当該出願の開示を全て含む。）当該文献において提案されたソリューションは、固定化された造

50

影剤と、循環中の造影剤と、の間における流れの動力学（動態、ダイナミクス）の違いを活用している。具体的には、エコー信号をフィルタ処理し、循環中造影剤が（速く）通過することで生じた短期間的な（場合によっては、高い）強度ピークが除去される。ここでの短期間的な強度ピークは、前もって定められたフィルタ・ウィンドウ（filtering window）よりも短いものを指す。最小値投影法（Minimum Intensity Projection）（Min_IP）アルゴリズムを修正したバージョンを用いることで、望ましい結果が得られる。これにより、標的特異性造影剤を患者に投与してからより早く（、例えば、最初の2－5分で）、許容される精度で固定化された造影剤を検出できる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0007】

それでもなお、実際に固定化されている（、つまり、実質的に永続的に望ましい標的に対して取り付いている）標的特異性造影剤の検出を妨げる幾つかの要因が存在する。

【0008】

例えば、標的特異性造影剤が、受動性標的（passive target）と、非特異性の相互作用をすることで、問題が生じる可能性がある。この場合、標的特異性造影剤は、一時的に固定化された後で脱離してしまう。なぜなら、非特異性の相互作用は、意図した（能動性の（active））標的との特異性相互作用よりも弱いためである。このことは、一般に、受動性標的が、能動性標的の有する受容体（レセプタ）に類似した受容体（レセプタ）を有する場合、あるいは、標的特異性造影剤が、（例えば、患者の免疫系作用により、）自らの特異性を患者内において喪失してしまった場合に、生じる。いずれの場合においても、一受動性標的に取り付いている一この一時的に固定化された造影剤は、永続的に固定化された造影剤と、全く区別がつかない。したがって、患者に対して標的特異性造影剤が投与されてから短時間の後に身体部位を分析した場合、一時的に固定化された造影剤によって、誤った、望む標的の同定（identification）および位置特定（ローカライゼーション（localization））（偽陽性（false positive））が行われてしまうことになる。

20

【0009】

加えて、既に述べたソリューションでは、永続的に固定化された造影剤と、（例えば、微小血管レベルにおいて、）非常にゆっくりと移動している循環中の造影剤とを区別することができない。とりわけ、修正されたMin_IPアルゴリズムのフィルタ・ウィンドウよりも長い期間にわたって、ゆっくりと移動している造影剤が同じ位置のまわりに留まっているような場合、その瞬間において固定化されているように映る。実際、このような見かけ上固定化されている造影剤によって生じるエコー信号の強度ピークは非常にブロードで、上記修正されたMin_IPアルゴリズムでは除去することができない。

30

【0010】

上記の事柄は、いずれも、永続的に固定化された造影剤を空間的に描写（spatial delineation）したり定量化したりすることに悪影響を及ぼし、関心のある病変を正確に検出することの妨げになる。

【課題を解決するための手段】

【0011】

40

概括すれば、本発明は、実質的に静止した状態の後で脱離する（例えば、一時的に固定化された、すなわち、見かけ上固定化された）造影剤を検出する、というアイデアに基づいている。

【0012】

特に、本発明は、独立請求項に記載のソリューションを提供する。本発明にかかる好適な実施の形態は、従属請求項に示される。

【0013】

より具体的には、本発明の一態様により、造影剤が灌流される身体部位を画像化するための方法が示される。本方法は、（例えば、超音波スキャナを用いて取得した）一連の入力画像を供するステップを有する。当該入力画像は、当該身体部位の経時的デジタル表現

50

を与える。入力画像は、それぞれ、（例えば、ピクセルもしくはボクセル値といった）複数の入力値を含み、当該入力値は、それぞれが、造影剤が含まれると思われる身体部位の、対応する位置における質問信号（インタロゲーション・シグナル（interrogation signal））に対する応答（例えば、超音波についてのエコー信号）を示している。本方法は、さらに、入力画像から選択された複数の画像（例えば、入力画像の全て、あるいは、入力画像の部分集合など）から、少なくとも1つのフィルタ処理画像を生成するステップを有する。フィルタ処理画像は、それぞれが、複数の位置から選択される複数の位置（例えば、関心領域すなわちROI）についてのフィルタ処理値を含んでいる。当該フィルタ処理値は、第1のノン・ゼロの閾値以下の期間にわたって、選択された入力画像の選択された位置において実質的に静止している造影剤からの寄与があればその寄与を減じることにより、求められる。本発明にかかる実施の形態にあっては、循環中の造影剤からの寄与が入力画像に含まれない場合、循環中の造影剤からの寄与を差し引く（減じる）操作を省略することも可能である。上記に加え、フィルタ処理値は、当該第1閾値よりも大きい第2閾値以上の期間にわたって、選択された入力画像の選択された位置において実質的に静止している造影剤からの寄与を差し引くことによっても、求められる。選択された位置における当該フィルタ処理値は、それぞれ、ある一時期間中、当該選択された位置において事実上静止した後、当該選択された位置から離れた造影剤を示唆するものであって、当該一時期間は、第1閾値と第2閾値との間の期間長さを有する。（例えば、造影剤は、ある期間中、当該位置に固定化された後、その位置を離れるからである。）

10

【0014】

20

好適な実施の形態においては、標的特異性造影剤が用いられる。

【0015】

特定の実装（implementation）においては、選択された入力画像は、前処理を施され、循環している造影剤による寄与が低減される。そして、フィルタ処理値は、それぞれ、変動値（variation value）を累積（cumulating）することにより算出される。この値は、（選択された入力画像にかかる比較集合（comparison set）からの入力値の対応する集合（corresponding set）に基づく）比較値（comparison value）の、（先行する入力値（preceding input value）で構成される）参照値に対する変動を示している。

【0016】

別の実装（implementation）においては、単一のステップにおいて2つの操作を組み合わせることで、同等の結果を得ている。この場合、各変動値は、比較値の参照値に対する変動を示すものであって、先行する入力値の集合における最低の応答（つまり、最小（ミニマム））に基づいている。

30

【0017】

概して、（先行するフィルタ処理値と併せて、変動値を累積することによって得たフィルタ処理値で、）別の一連のフィルタ処理画像が生成される。

【0018】

本提案によるソリューションは、各フィルタ処理画像を、当該画像に対応した特定の選択された入力画像を取得した瞬間と同期的に、（つまり、僅かの遅延をもって、当該取得にかかる過程の完了を待たずに）表示する点において、特に有利である。これにより、フィルタ処理画像のリアル・タイム表示が可能となる。

40

【0019】

本発明にかかる、ある実施の形態においては、選択された入力画像にかかる比較集合は、（対応する入力値に対して直接的に設定されている比較値を備える）特定の選択された入力画像のみからなる。

【0020】

あるいは、選択された入力画像にかかる比較集合は、特定の選択された入力画像、および、入力画像の連続性において当該特定の選択された入力画像に先行する、1つまたは複数の選択された画像を含んでいる。

【0021】

50

後者の場合においては、（例えば、フレーム・レートが極端に高いような場合に、）選択された入力画像の比較集合を副次標本化（サブサンプル（sub-sample））することが可能である。

【0022】

概して、比較値は、選択された位置において最高の応答（つまり、エコー信号）を示している比較集合の入力値に設定される。

【0023】

例えば、入力値が、対応する位置における応答に応じて増大している場合には、比較値を、比較集合の最大の入力値に設定することで実現される。

【0024】

提案にかかる実装（implementation）においては、変動値は、比較値と参照値との差の絶対値に設定される。

【0025】

好適な実施の形態においては、変動値は、デルタ値に設定される。この値は、選択された位置における参照値からの比較値の減算の値（応答—すなわち、エコー信号—が、参照値から比較値まで減少する場合）、または、ヌル値（その他の場合）に設定される。

【0026】

例えば、入力値が、対応する位置における応答に応じて増大している場合には、変動値は、参照値マイナス比較値（比較値が参照値よりも小さい場合）、または、ゼロ（その他の場合）に設定される。

【0027】

概して、選択された入力画像中における組織の寄与は、（例えば、明暗差特化型の画像化モード（contrast-specific imaging mode）で画像を取得すれば、）実質的に除去、あるいは、少なくとも低減されている。

【0028】

本ソリューションをさらに向上させる方法として、選択された入力画像から、（例えば、当該身体部位に造影剤が到達するよりも以前に撮影された）背景画像を差し引くことがある。

【0029】

好適な実装（implementation）においては、選択される入力画像は、（例えば、超音波画像化において概して生じるスペックル粒の大きさに基づいて）その画像に対して推定される解像度に基づき、空間的に副次標本化（サブサンプル（sub-sample））される。

【0030】

さらなる改良として、選択された画像それぞれの（参照画像に対する）相対的運動を補償することができる。

【0031】

さらには、選択された入力画像を線形化してもよい。（そうすることによって、入力値を、対応する位置における造影剤の濃度を実質的に比例させる。）

【0032】

好ましくは、一例えば、（好ましくは、分析中の身体部位を描写している背景の上で）永続的に固定化された造影剤の描写（表示）を、一時的に／見かけ上固定化された造影剤の描写（表示）に優先させる（重ねる（overriding））ことによって、フィルタ処理画像を、入力画像上に被せる（オーバーレイする（overlaid））。

【0033】

この場合、（例えば、一時的に／見かけ上固定化された造影剤をカラーで描写しその他の情報をグレー表示する、といったように、）フィルタ処理値および入力値に関しては異なる視覚符号化（ヴィジュアル・コーディング（visual coding））を用いればよい。

【0034】

本発明の別の態様においては、本方法を実施するコンピュータ・プログラムが提案される。

10

20

30

40

50

【0035】

本発明のさらに別の態様においては、対応した、上述の方法を実施するシステムが提案される。

【0036】

本発明、本発明の別の特徴、および、それらの有利点は、添付の図面と併せて以下の詳細な説明を参照すればよく理解される。以下の詳細な説明は、純粹に、非限定的な表示として与えられるものである。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】本発明の実施の形態によるソリューションに適した超音波スキャナの図

10

【図2a】本発明の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図2b】本発明の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図3a】本発明の別の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図3b】本発明の別の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図3c】本発明の別の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図4a】本発明のさらに別の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図4b】本発明のさらに別の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図4c】本発明のさらに別の実施の形態によるソリューションの適用例の概略図

【図5a】本発明の実施の形態によるソリューションの別の適用例の概略図

【図5b】本発明の実施の形態によるソリューションの別の適用例の概略図

20

【図6a】本発明の実施の形態によるソリューションのさらに別の適用例の概略図

【図6b】本発明の実施の形態によるソリューションのさらに別の適用例の概略図

【図6c】本発明の実施の形態によるソリューションのさらに別の適用例の概略図

【図7】本発明の実施の形態によるソリューションの、模擬環境における適用例の図

【図8a】本発明の実施の形態によるソリューションのインビボ適用例の図

【図8b】本発明の実施の形態によるソリューションのインビボ適用例の図

【図8c】本発明の実施の形態によるソリューションのインビボ適用例の図

【図8d】本発明の実施の形態によるソリューションのインビボ適用例の図

【図9】本発明の実施の形態によるソリューションの実施に使用可能な主要ソフトウェアおよびハードウェア構成要素の図

30

【発明を実施するための形態】

【0038】

特に図1を参照し、超音波スキャナ100を備えた医用画像化システムについて例示する。超音波スキャナ100は、中央部（セントラル・ユニット（central unit））105と、（例えば、アレイタイプの）ハンドヘルド画像送受信プローブ（hand-held transmit-receive imaging probe）110とを備える。画像プローブ110は、（例えば、1ないし50メガヘルツ〔MHz〕を有する）一連のパルス列からなる超音波を発信し、当該超音波の反射に起因した、（ロウの（生の）（raw））無線周波数のエコー信号を受信する。当該目的に関し、画像プローブ110は、送受信マルチプレクサ（transmit/receive multiplexer）を備え、当該マルチプレクサは、画像プローブ110を上記パルス・エコー・モードでの使用を可能にしている。

40

【0039】

中央部105は、マザー・ボード115を収容する。マザー・ボード115上には、超音波スキャナ100の動作を制御する電子回路（例えば、マイクロプロセッサ、ワーキングメモリ、および、ハード・ディスク・ドライブ等）が配される。さらに、1つまたは複数のドーター・ボード（それら全てを120で示す。）が、マザー・ボード115に接続されている。ドーター・ボード120は、画像プローブ110を駆動し受信したエコー信号を処理するための電子回路を備える。超音波スキャナ100は、（フロッピー（登録商標）・ディスクのような）着脱式ディスク130を読むためのドライブ125を備えることも可能である。モニタ135は、実施中の分析に係る画像を表示する。超音波スキ

50

ャナ100の動作は、キーボード140を用いて制御される。キーボード140は、中央部105に対し、従来の方法で接続される。好ましくは、キーボード140は、モニタ135の画面上のポインタ（図示せず。）の位置を操作するために使用されるトラックボール145を備える。

【0040】

上述の超音波スキャナ100は、患者160の身体部位155の分析に用いられる。この目的のために、（超音波画像の質を高めることができる）造影剤が患者に投与される。

【0041】

造影剤は、（例えば、消化管（gastro-intestinal tract）の画像化のために）経口的に投与したり、噴霧器（nebulizer）を用いて（例えば、肺（lungs）の画像化のために）気道（airway）へ投与したり、あるいは、注射により投与したりすることができる。注射による投与には、例えば、静脈内投与、動脈内投与、リンパ内投与、皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、腹腔内投与、間質内投与、くも膜下腔内投与、腫瘍内投与が含まれる。好ましくは、造影剤は、（例えば、ポンプを用いて）持続注入あるいは（例えば手に持った注射器により）ボラスで、静脈内投与される。造影剤は、患者内を循環し、身体部位155に受け入れられる。例えば、造影剤は、消化管に沿って移動したり（経口投与の場合。）、脈管系内に沿って移動したりすることができる（静脈内投与の場合。この場合、身体部位155は造影剤で灌流される。）造影剤は、身体部位の画像化に先だってかつ／または画像化中に患者に投与される。

【0042】

超音波画像化に適した造影剤には、液化キャリア（liquid carrier）の気泡（gas bubbles）懸濁液（suspension）が含まれ、例えば、気泡は、0.1ないし5マイクロメートル[μm]のオーダの直径を有し、患者の毛細管を通ることが可能である。気泡は、一般に、気体もしくはその前駆物質を、乳化剤、油、増粘剤、糖、蛋白質、あるいは、ポリマーといった様々な系に連行（エントレイニング（entraining））または被包（エンカプスレーティング（encapsulating））することで安定化される。安定化された気泡は、ガス充填微小胞（gas-filled microvesicles）と称される。当該微小胞は、水性媒体内に分散されて界面活性剤即ち両親媒性物質を含む非常に薄い包膜で気液界面が規定される気泡を含む（微小気泡（マイクロバブル）（microbubbles）としても知られている。）。あるいは、微小胞は、脂質または天然もしくは合成ポリマーで形成された固体物質の包膜に囲まれた気泡の懸濁液を含む（マイクロバルーン（microballoons）あるいはマイクロカプセル（microcapsules）としても知られている。）。別種の造影剤には、ポリマーもしくはその他の固体物からなる多孔性微粒子の懸濁液が含まれる。当該造影剤は、微粒子の細孔（ポア（pore））内に取り込まれた（entrapped）気泡を輸送する。微小胞の水性懸濁液の好適例には、特に、微小気泡およびマイクロバルーンならびにその調製は、EP-A-0458745、WO-A-91/15244、EP-A-0554213、WO-A-94/09829、および、WO-A-95/16467に開示されている（これらの開示内容は、参照により本願に含まれる。）。ガス充填微小胞を含んだ市販の超音波造影剤の例としては、ブラッコ・インターナショナルBV（Bracco International BV）によるSonoVue（登録商標）がある。

【0043】

好ましくは、造影剤は、標的特異性造影剤である。標的特異性造影剤は、実質的には、患者内を自由に循環する。しかしながら、標的特異性造影剤は、また、選択された（生物学的）標的上で固定化されることにより、（少なくともその大部分が、）分析過程の全期間にわたって実質的に固定された位置に留まることが可能である。

【0044】

この目的のために、標的特異性造影剤は、選択的に所望の標的と、特異な相互作用により、結合するように、処方される。例えば、そのようなふるまいは、所望の組織もしくはレセプタと（例えば、生化学的親和性および／または静電的相互作用により）選択的に結合する標的特性リガンドを組み入れることで実現可能である。（マイクロバブルの膜（メ

10

20

30

40

50

ンブラン) (membrane)に入れることができる) 標的特性リガンドの例には、モノクローナル抗体 (monoclonal antibodies)、ペプチド (peptides)、あるいは、多糖 (polysaccharides) がある。用語、組織は、(それが表す意味として、) メンブランや器官 (organ) といった細胞の凝集体 (aggregates) に加えて個々の細胞を含む。当該用語は、正常な (健全な) もしくは異常な (病的な) 細胞または細胞の凝集体のいずれかを指す。組織の例としては、(心筋の細胞 (myocardial cells) および心筋細胞 (cardiomyocytes) を含む) 心筋の組織 (myocardial tissue)、(内皮 (endothelium) および上皮 (epithelium) といった) 膜性の組織 (membranous tissue)、および、結合性の組織 (connective tissue)、がある。病的な組織 (pathological tissue) の例としては、梗塞性の心臓の組織 (infarcted heart tissue)、血餅 (blood clots)、動脈硬化プラーク (atherosclerotic plaques)、炎症性の組織 (inflammatory tissue)、および、腫瘍の組織 (tumoral tissue) がある。レセプタは、組織における、(例えば、細胞 (セル) 内部もしくはその表面の、) あらゆる分子構造をも含む。これらは、特定の物質と選択的に結合することができる。レセプタの例としては、(例えば、血餅もしくは血栓 (thrombi) にある) 糖蛋白 (glycoprotein) G P I I b I I I a もしくはフィブリン (fibrin)、(例えば、炎症性の組織の活性化した内皮にある) Pセレクトイン (P-selectin)、または、(例えば、腫瘍の組織にある) K D R がある。標的特異性造影剤および標的特異性リガンドの好例は、「G. M. ランザおよび S. A. ウィックライン、ターゲッテッド・ウルトラソニック・コントラスト・エージェンツ・フォー・モレキュラー・イメージング・アンド・セラピー、プログレス・イン・カーディオバスキュラー・ディジーズ、44 (1)、2001、13-31」("G. M. Lanza and S. A. Wickline, Targeted Ultrasonic Contrast Agents for Molecular Imaging and Therapy, Progress in Cardiovascular Diseases, 44(1), 2001, 13-31") および W O - A - 2 0 0 6 0 1 8 4 3 3 に開示される。(これら開示は、全て、参照により本願に含まれる。)

【0045】

分析の過程においては、画像プローブ 1 1 0 は、例えば、身体部位 1 5 5 の範囲において、患者 1 6 0 の皮膚と接触するように配置される。(力学指標 (メカニカル・インデックス) (mechanical index) M I = 0. 0 1 ないし 0. 1 といった) 低い音響エネルギーを有する一連の超音波パルスが当該身体部位 1 5 5 に付加され、(例えば、連続する超音波パルスの間の局所濃度に関して 1 0 % 未満、好ましくは、5 % 未満の) 無視できる程度の造影剤の破壊が生じる。当該超音波パルスに対する応答として経時的に記録されるエコー信号は、(患者 1 6 0 が造影剤の投与を受けている間、もしくは、その後における) 分析の過程にわたる、身体部位 1 5 5 の発展を表している。エコー信号は、標準的な明るさ (ブライトネス) モード (B - m o d e) でデジタル画像 (もしくはフレーム) のシーケンスに変換される。これら画像は、(例えば、1 0 ないし 3 0 画像毎秒のサンプリング・レートでの) 対応する連続した取得の瞬間における身体部位 1 5 5 を表している。各画像は、ビットマップで規定され、ビットマップは、各視覚化要素つまり基本となる画像要素 (ピクセル) もしくは基本となる体積要素 (ボクセル) の値の (例えば、M = 5 1 2 行および N = 5 1 2 列の) マトリックスを構成する。各ピクセル (ボクセル) は、位置に対応し、これは、身体部位 1 5 5 の基本となる部分で形成される。一般には、ピクセルの値 (画素値) は、ピクセルの明るさ (brightness) を規定する (例えば、8 ビットで符号化された) グレー・スケール・レベルからなり、ピクセル値は、対応するエコー信号の強度の関数として、ゼロ (黒 (ブラック)) から 2 5 5 (白 (ホワイト)) まで増加する。

【0046】

エコー信号、および、対応する画像は、一般に、異なる寄与の重ね合わせの結果である。これら寄与は、なお循環中の標的特異性造影剤、標的に固定化された標的特異性造影剤、および、周囲の組織によってもたらされる。

【0047】

好ましくは、超音波スキャナ 1 0 0 は、コントラスト特化型の (contrast-specific) 画像化モードで動作して、エコー信号における、(循環中もしくは固定化された) 標的特

異性造影剤にかかる（非線形的な（ノンリニアな））寄与に対する組織の支配的な（線形的な（リニアな））寄与を、実質的に除去もしくは少なくとも低減させる。コントラスト特化型の画像化モードの例としては、高調波イメージング（H I（harmonic imaging））、逆パルス（P I（pulse inversion））、パワー変調（P M（power modulation））、および、コントラスト・パルス・シーケンシング（C P S（contrast pulse sequencing））法がある。これらの例は、例えば、「ラフターら、イメージング・テクノロジー・アンド・テクニクス、カーディオロジー・クリニックス、22（2004）、頁181-197」（"Rafter et al., Imaging technologies and techniques, Cardiology Clinics 22 (2004), pp. 181-197"）に記載されている。（当該開示は、全て、参照により本願に含まれる。）

10

【0048】

さらには、当該画像は、好ましくは、（例えば、注入から10分後といったように）標的特異性造影剤の投与に対して実質的に遅延された時点で取得される。これにより、循環中の造影剤が消失し（つまり、患者の肺およびまたは肝臓で濾過され）、画像中に現れなくなる。より好ましくは、画像は、循環中の造影剤にかかる寄与を実質的に除去もしくは少なくとも低減するように処理される。例えば、修正されたMin_I Pアルゴリズムを適用することによりそのような効果が得られる。Min_I Pアルゴリズムについては、上述の国際特許出願PCT/E P 2006/068305号に記載されている。この場合、分析過程は、標的特異性造影剤の投与の前もしくは直後から（循環中の造影剤が完全に消失するのを待つ必要なく）開始することが可能である。

20

【0049】

簡単に言うならば、当該目的のために、各ピクセル値を更新して、当該ピクセル値自身および先行する1つもしくは複数の画像における対応するピクセル値を含んだフィルタリング集合（filtering set）における最小と置換する。より具体的には、更新ピクセル値は、以下の公式を適用することで求められる。

$$IP(x, y, k) = \text{MIN}[VP(x, y, k) \dots VP(x, y, k-n)] \quad n \geq 1,$$

ここで、VP(x, y, k-i)は、瞬間kにおいて撮像された画像および瞬間k-1から瞬間k-nまでに撮像された先行する画像における空間座標x, y（それぞれは、行番号および列番号。）で同定される（オリジナルの）ピクセル値であり、MIN[]は、それら独立変数における最小を求める関数であり、IP(x, y, k)は、瞬間kにおける（更新された）ピクセル値である。数nは、所望の最小の計算において勘案されるべき、フィルタリング集合に含まれるピクセル値の数（つまり画像の数）を示すところのフィルタリング長さ（filtering length）を規定する。フィルタリング長さnは、（フィルタリング長さnと画像フレーム・レートの逆数の積で与えられる）時間ウィンドウ（time window）と対応し、修正されたMin_I Pアルゴリズムにより適用される時間的ローパスフィルタリングの程度を定める。実際には、修正されたMin_I Pアルゴリズムは、ピクセル値の経時的なピークであってフィルタ・ウィンドウの大きさよりも小さな幅を有するものを除去可能である。このようにして、標的特異性造影剤は、フィルタ・ウィンドウよりも長い期間の間にわたり同一の位置に留まっている場合のみ、固定化されているとみなされる。

30

40

【0050】

本発明にかかる実施の形態によるソリューションは、以下で詳述するように、（例えば、修正されたMin_I Pアルゴリズムのフィルタ・ウィンドウよりも長い時間間隔にわたって）実質的に静止した状態にあった後でその位置を離れた造影剤を検出する、というアイデアに基づくものである。

【0051】

本願が提案するソリューションは、一時的に固定化された後で脱離した標的特異性造影剤の検出に応用可能である。

【0052】

特に、これは、標的特異性造影剤と、当該標的特異性造影剤にかかる実際の（能動性の

50

）標的とは異なる別の生物学的要素（つまり、組織もしくはレセプタ）からなる受動性の標的と、の間の非特異性相互作用による。例えば、標的特異性造影剤が、能動性標的に類似した（例えば、標的特異性造影剤と相互作用する構成要素を含んだ）レセプタに取り付くことで生じることがある。別例としては、標的特異性造影剤は、患者の免疫系によって、（例えば、血液にかかる非自己構成要素であると認識されることにより、血中蛋白によってオプソニン化され、モノサイトあるいはマクロファージによって貪食され、）改変（修飾（modified））されることがある。この場合、改変された標的特異性造影剤は、その特異性を喪失したり、能動性標的と異なる別の生物学的要素に対する弱い特異性を獲得したりすることがある。いずれの場合においても、固定化された造影剤の検出結果から一時的に固定化された造影剤による寄与を除去する（ことで永続的に固定化された造影剤による寄与のみを残す）ことは可能である。これにより、（一時的に固定化された造影剤に起因した）標的の不正確な同定および位置特定によって生じる偽陽性を回避することができる。

10

【0053】

さらに、標的特異性造影剤は、標的特異性造影剤との弱い相互作用を有する位置において一時的に固定化されることもある。例えば、このことは、標的特異性造影剤のためのレセプタの濃度が低いことに起因する。このようにして、脱離した造影剤を検出すること（および一時的に固定化された造影剤を検出すること）で、発達の初期にある病変を識別することが可能になる。さらには、同じ情報を用いて、（例えば、処置に対する患者の反応を確認するために）既に診断された病変の発展を監視することもできる。

20

【0054】

同ソリューションは、一固定化されているとみなしうる程度に（例えば、修正されたMin-IPアルゴリズムのフィルタ・ウィンドウよりも長い程度に）十分な長期間にわたって静止した位置から離れた直後から、一非常にゆっくりと移動する標的特異性造影剤の検出に用いることも可能である。上述のように、見かけ上固定化された造影剤による寄与を、固定化された造影剤の検出の結果から除去すること（で永続的に固定化された造影剤による寄与のみを残すこと）が可能である。これにより、所望の標的の同定および位置特定が、特に微小血管レベルにおいて、容易になる。

【0055】

本発明にかかる実施の形態においては、一時的に固定化された造影剤および見かけ上固定化された造影剤の持続性（persistence）を利用し、所望の結果を得ている。当該持続性は、永続的に固定化された造影剤の持続性とは異なる。実際、永続的に固定化された造影剤と対応する能動性標的との結合は、高い持続性を有する。（標的特異性造影剤は、まさにこの目的のためにデザインされている。）逆に、一時的に固定化された造影剤および見かけ上固定化された造影剤の持続性は、かなり低い。とりわけ、（「S. C. Kuoら、リレーションシップ・ビトween・レセプター／リガンド・バインディング・アフィニティ・アンド・アドヘージョン・ストレングス、バイオフィジカル・ジャーナル、65、1993、頁2191-2200」（"S. C. Kuo et al., Relationship between Receptor/Ligand Binding Affinity and Adhesion Strength, Biophysical Journal, 65, 1993, pp. 2191-2200"）に記載されるように、）一時的に固定化された造影剤の持続性は、標的特異性造影剤と、関係する受動性標的と、の間の非特異性相互作用の強さに依存する。（当該文献の開示は、参照により全て、本願に含まれる。）あるいは、標的特異性造影剤のためのレセプタの、その位置において有効な濃度に依存する。他方、見かけ上固定化された造影剤の持続性は、ゆっくりと移動する造影剤の流れの速度に依存する。

30

40

【0056】

したがって、永続的に固定化された造影剤に由来するエコー信号は、一連の画像においては、（ある瞬間から別の瞬間までの）高度な安定性を示す（同一位置に対する）ピクセル値として示され、つまり、ピクセル値は、経時的に実質上一定を保ち、逆に、一時的に固定化された造影剤および見かけ上固定化された造影剤に由来するエコー信号は、低い安定性を示し、つまり、当該ピクセル値は、経時的に大幅に減少する。そして、画像を

50

処理することで、高レベルの持続性を示すピクセル値を大幅に抑え込んで（抑制し（suppress））あるいは、少なくとも減衰させる。（attenuate）（同時に低レベルの持続性を示すピクセル値を保存する。）

【0057】

この目的のため、本発明にかかる実施の形態においては、各ピクセル値と、当該ピクセル値に対応する先行する画像におけるピクセル値との差を計算して求め、累積させる。より正しくは、以下に提案する累積差分アルゴリズムを用いることで、結果が得られる。累積差分アルゴリズム：

$$OP(x, y, k) = OP(x, y, k) + ABS[IP(x, y, k-1) - IP(x, y, k)],$$

ここで、 $IP(x, y, k)$ および $IP(x, y, k-1)$ は、瞬間 k および先行する瞬間 $k-1$ それぞれにおいて撮像された画像におけるピクセルの（入力）値であり、 $ABS[]$ は、変数（アーギュメント）の絶対値を求める関数であり、 $OP(x, y, k)$ および $OP(x, y, k-1)$ は、それぞれ、同じ瞬間 k および先行する瞬間 $k-1$ におけるピクセルの（出力）値である。換言するならば、累積差分アルゴリズムは、持続性についての、連続したピクセル値におけるあらゆる変動（つまり、対応する位置における造影剤の濃度の経時的な変動）を算定する。

【0058】

この、累積差分アルゴリズムの適用例を、図2a、図2bに概略的に示す。特に、図2aは、連続する瞬間（ $T_1 - T_8$ ）において撮像された例図の（ピクセル $P_1 - P_5$ からなる）一部であって、組織による寄与および循環中の造影剤による寄与は完全に抑制されている。簡単のため、各ピクセル $P_1 - P_5$ は、如何なる（永続的に、一時的に、あるいは、見かけ上、）固定化された造影剤が存在しない場合には、真っ黒で表し、こていかされた造影剤が検出された場合には、真っ白で表している。

【0059】

図に示されるように、始期（瞬間 T_1 ）においてピクセル P_1 およびピクセル P_3 は、白で表されており、固定化された造影剤粒子（例えば、マイクロバブル）が対応する位置に存在することが示され、他方、別のピクセル（ P_2 、 P_4 、 P_5 ）は、（固定化された造影剤が一切存在しないため、）黒で表されている。瞬間 $T_2 - T_4$ の間、固定化された造影剤粒子は、ピクセル P_1 およびピクセル P_3 に留まっている。瞬間 T_3 において、ピクセル P_1 の造影剤粒子は、突然に脱離し、消失する。（なぜなら、循環中の造影剤による寄与を除去する Min_IP アルゴリズムを適用することによりフィルタリングで除去されているからである。）逆に、ピクセル P_1 が黒に変化する。別の固定化造影剤粒子は、続く瞬間（ $T_5 - T_8$ ）の間、ピクセル P_5 に留まる。

【0060】

提案にかかる累積差分アルゴリズムを上記した例に適用することで、図2bに示すような、対応する画像が生成される。特に、連続する画像において変化がないピクセル $P_1 - P_5$ については、いずれも、黒のままである。逆に、連続する画像において（白から黒へ、もしくは、その逆で）変化するピクセル $P_1 - P_5$ は、白に変化し、その値が維持される。結果として、ピクセル P_1 （瞬間 $T_1 - T_4$ ）およびピクセル P_3 （瞬間 $T_1 - T_8$ ）において固定化された造影剤粒子は、消失し、逆に、瞬間 T_5 における造影剤粒子のピクセル P_1 における脱離が検出され、保存される（瞬間 $T_5 - T_8$ ）。

【0061】

このように、固定化された造影剤の脱離を、リアル・タイムで（画像の取得と同時的に）検出することが可能である。特に、標的特異性造影剤が標的から離れて直ぐに、その脱離が明らかになる。したがって、分析結果は、標的特異性造影剤の投与の時点から早々の時点で（ウォッシュ・アウト・フェーズ（wash-out phase））の完了を待つ必要なしに）入手できる。

【0062】

脱離した造影剤の検出においては相当に有効だが、標的特異性造影剤の粒子が固定化されるよりも前から分析過程が開始されるような場合、上述の累積差分アルゴリズムは、幾

つかの課題を有する。例えば、標的特異性造影剤が、かなり遅れて、例えば、その投与から5－10分後（後期混濁（late phase opacification）の間）に、固定化するような場合に生じる。

【0063】

例えば、そのような極端な状況に対して累積差分アルゴリズムを適用した例を、図3a－図3cに示す。

【0064】

例えば、図3aにおいては、図2aで描写したものと同一シナリオを、ピクセル P_1 － P_4 に関して再度描写している。だが、さらに別の造影剤粒子が、瞬間 T_4 においてピクセル P_5 にて固定化され、続く瞬間（ T_5 － T_8 ）の間にわたって残留する。このような例に対して累積差分アルゴリズムを適用すると、図3bに示すような対応画像が生成される。先のケースでは、ピクセル P_1 （瞬間 T_1 － T_4 ）において、および、ピクセル P_3 （瞬間 T_1 － T_8 ）において、固定化された造影剤粒子は、消失し、ピクセル P_1 において脱離した造影剤粒子が検出され保存される（瞬間 T_5 － T_8 ）。しかしながら、図3aにおいて、瞬間 T_4 にピクセル P_5 が（黒から白へ）変化すると、白に変化したその値が維持される。したがって、瞬間 T_4 のピクセル P_5 における造影剤粒子の結合が同様にさらに検出され、続く瞬間 T_5 － T_8 の間、視認可能な状態が維持される。

【0065】

換言すれば、上記の形式で与えられる累積差分アルゴリズムは、脱離する造影剤と、後に固定化する造影剤とを、（たとえ、そのままの状態が続くとしても、）混同する。これは、累積差分アルゴリズムが、連続するピクセル値の持続性にかかる両方向の（つまり、減少する場合、増加する場合の）変動を算定することにより起因する。

【0066】

しかしながら、上記の課題は、以下のように公式を修正することにより解決可能である。

$$OP(x, y, k) = OP(x, y, k-1) + \text{MAX}[0, IP(x, y, k-1) - IP(x, y, k)]$$

ここで、 $\text{MAX}[]$ は、変数間における最大を求める関数である。換言すれば、修正された累積差分アルゴリズムは、持続性にかかる、（対応する位置における経時的な造影剤濃度の減少を示す）連続するピクセル値における減少のみを算定する。

【0067】

修正された累積差分アルゴリズムを、図3aと同一のシナリオに対して適用すると、図3cに示す対応画像が生成される。図3cに見られるように、ピクセル P_2 － P_5 は常に黒のまま（瞬間 T_1 － T_8 ）である。なぜなら、これらの値は、定常かもしくは増大するからである。上述のように、ピクセル P_1 は、瞬間 T_5 において白になり、それが維持される。（なぜなら、その値は減少するからである。）したがって、（たとえ、後から固定化された場合であっても）固定化された造影剤による寄与は、完全になくなる。

【0068】

一時的に（transiently）画像から消失する固定化された造影剤が、（たとえ、それが単一の画像程度の短時間の消失であっても）別の課題を生じさせる。

【0069】

例えば、（修正された）累積差分アルゴリズムを、図4a－図4cに概略的に描写するような状況例に適用する。例えば、図4aにおいては、図2aと同一のシナリオが再度描かれている。しかしながら、ピクセル P_3 に固定化された造影剤粒子は、今度は、一時的に、瞬間 T_3 － T_4 において消失する。（ピクセル P_3 は、黒になり、それから、瞬間 T_5 において白に戻る。）このような例は、ピクセルが、（固定化された造影剤を検出するために修正された Min_IP アルゴリズムが適用されるよりも前に）たとえ単一の瞬間であっても黒になるような場合に生じることがある。（なぜなら、このピクセル値を含んだフィルタリング集合における最小と置換されるからである。）したがって、修正された Min_IP アルゴリズムを適用した後において、修正された Min_IP アルゴリズムのフィルタリング長さ n と同じだけの瞬間の数（本例においては2）の間、同ピクセルが

黒になる。

【0070】

このような状況においては、累積差分アルゴリズムを適用することで、図4bに示すような対応画像が生成される。先のケースのように、ピクセル P_1 （瞬間 $T_1 - T_4$ ）およびピクセル P_3 に固定化された造影剤粒子は消えて無くなり、他方、ピクセル P_1 から脱離した造影剤粒子が検出され、保存される（瞬間 $T_5 - T_8$ ）。しかしながら、図4aにおいて、瞬間 T_3 に黒になるピクセル P_3 の場合、累積差分アルゴリズムを適用した後では、白になってかつその値が維持される。したがって、瞬間 T_3 にピクセル P_3 において一時的に消失する固定化された造影剤粒子は、たとえ、当該固定化された造影剤粒子が直後（瞬間 $T_5 - T_8$ ）に再び現れたとしても、脱離したと解釈される。

10

【0071】

しかしながら、上述の課題は、各ピクセル値の、（この場合では比較集合に先行するピクセル値に対する）変動（つまり、減少）を計算するための比較集合を利用することで解決可能である。比較集合は、当該ピクセル値自身および1つもしくは複数の先行する画像における対応するピクセル値を含んでいる。より具体的には、累積差分アルゴリズムを、以下の公式のように、さらに修正する。（同様の考察は、この修正を元々の累積差分アルゴリズムに適用することも可能である。）

$$OP(x, y, k) = OP(x, y, k-1) + \text{MAX}[0, IP(x, y, k-m) - CP(x, y, k)]$$

$$CP(x, y, k) = \text{MAX}[IP(x, y, k) \dots IP(x, y, k-m+1)] \quad m \geq 1,$$

ここで、 $CP(x, y, k)$ は、比較値であって、ピクセル値の減少を求めるために用いられる。特に、比較値 $CP(x, y, k)$ は、比較集合にかかるピクセル値の最大として定義される。比較集合は、瞬間 k 、および、場合によっては、瞬間 $k-1$ から瞬間 $k-m+1$ までに撮像された先行する画像における同一ピクセルの値を含んでいる。数 m は、比較長さ（comparison length）を示し、当該比較長さは、比較値を計算する際に勘案される比較集合におけるピクセル値の数（つまり、画像の数）を示す。（ $m=1$ の場合は、単一のピクセル値。）比較長さ m は、（比較長さ m と画像フレーム・レートの逆数の積で与えられる）時間ウィンドウ（time window）と対応し、修正された累積差分アルゴリズムにより適用される時間的ローパスフィルタリングの程度を定める。実際には、修正された累積差分アルゴリズムは、この場合、ピクセル値の経時的な減少であって比較ウィンドウの大きさよりも小さな幅を有するものを無視可能である。このようにして、固定化されている造影剤は、比較ウィンドウよりも長い期間の間にわたり関連する位置から消失している場合のみ、脱離したとみなされる。好ましくは、比較長さ m の値（およびその比較ウィンドウの値）は、利用できる画像の質に応じて選択される。（例えば、2から4ないし6までの範囲。）とりわけ、比較長さ m の値をより大きな値にすると、非常に低品質な画像に含まれるノイズおよび／またはミスアラインメントの影響を除去することができる。しかしながら、これによって、造影剤の脱離が検出される瞬間が遅れる。（なぜなら、対応するピクセルは、比較ウィンドウよりも長い期間にわたって黒に留まった後でのみ、白に変化するからである。）

20

30

【0072】

修正された累積差分アルゴリズムを（比較長さ m を $m=3$ として）図4aと同じシナリオに適用すると、図4cに示すような対応画像が生成される。図からわかるように、ピクセル P_2 、 $P_4 - P_5$ は、常に、黒のままである（瞬間 $T_1 - T_8$ ）。なぜなら、これらの値は変化がない（stationary）からである。ピクセル P_1 は、一瞬間（ $m-1$ ）ぶんの遅延の後一瞬間 T_7 にて白になり、そのままの状態を維持する。（なぜなら、その値は減少するからである。）しかしながら、この場合においては、ピクセル P_3 は常に黒である。なぜなら、2つ（もしくはそれ以上）の連続する画像において減少しないからである。したがって、固定化された造影剤の一時的な（高々比較ウィンドウに等しい期間にわたる）消失は、フィルタにより除去される。

40

【0073】

これにより、本方法のロバスト性（robustness）が向上され、よって、脱離した造影剤

50

を、高精度で検出することが可能である。（そうすることによって、取得される結果の信頼性が向上される。）

【0074】

当然ながら、実際の適用においては、各ピクセルは、（真っ黒、真っ白の代わりに）グレー・スケール・レベルで表現可能である。例えば、ピクセル値は、対応する位置における固定化された造影剤の濃度の関数であり、ピクセルは、低濃度で固定化された造影剤が存在する（例えば、僅かな造影剤粒子のみが固定化されている）場合にはかなり暗く、高濃度で固定化された造影剤が存在する場合にはかなり明るい。

【0075】

例えば、（修正された）累積差分アルゴリズムを、そのような状況例に対して適用した場合を、図5a－図5bに概略的に示す。例えば、図5aに示すように、瞬間 $T_1 - T_4$ の間、多くの造影剤粒子が、ピクセル P_1 に固定化されている（白）。瞬間 T_5 にて、ピクセル P_1 の固定化された造影剤粒子のいくつかが脱離する。そのため、ピクセル P_1 は、僅かに暗く（明るいグレーに）なるように描写される。続いて、瞬間 T_6 （暗いグレー）および瞬間 T_7 （もっと暗いグレー）においても、ピクセル P_1 に固定化された造影剤粒子の脱離は継続的に進行し、瞬間 T_8 にて、ピクセル P_1 の固定化された造影剤粒子は、全て、脱離する（完全な黒）。かたや、ピクセル P_3 においては、瞬間 $T_1 - T_8$ の間、僅かな造影剤粒子が固定化されている。

【0076】

この例に対し、（比較長さ $m = 1$ として）累積差分アルゴリズムを適用すると、図5bに示すような画像が生成される。先のケースでは、ピクセル P_3 における固定化された造影剤粒子（瞬間 $T_1 - T_8$ ）は、消失した。ピクセル P_1 から脱離する固定化された造影剤粒子に関せば、このピクセルは、暗いグレーになり（瞬間 T_5 ）、やや暗いグレーになり（瞬間 T_6 ）、明るいグレーになり（瞬間 T_7 ）、最終的に白になり（瞬間 T_8 ）、そして、その値が維持される。

【0077】

したがって、累積差分アルゴリズムも、標的特異性造影剤の漸進的な脱離を検出する。（その場合、ピクセル値は、次第に暗くなる。）また、これによって、過程のダイナミクス（つまり、脱離の速さ（rate of the detachment））についての追加的情報が得られる。さらに、このようなピクセル値が得られることで、脱離する標的特異性造影剤の量を定量することも可能である。（なぜなら、ピクセル値は、標的特異性造影剤の濃度に比例するからである。）

【0078】

同様の考察は、ゆっくりと移動する造影剤についても適用される。例えば、累積差分アルゴリズムを、そのような状況例に適用した場合が、図6a－図6cに概略的に示される。

【0079】

例えば、図6aは、元々の（オリジナルの）取得された（つまり、修正されたMin_I Pアルゴリズムを適用して循環中の造影剤による寄与を除去する前の）一連の画像を示す。本例においては、ゆっくりと移動する造影剤粒子が、瞬間 T_1 にピクセル P_1 に到達する。次の瞬間 T_2 においても、ゆっくりと移動する造影剤粒子は、同じ位置に留まっている。ゆっくりと移動する造影剤粒子は、ピクセル P_2 へ移動し（瞬間 $T_3 - T_4$ ）、ピクセル P_3 へ移動し（瞬間 $T_5 - T_6$ ）、ピクセル P_4 へ移動し（瞬間 $T_7 - T_8$ ）、ピクセル P_5 へ移動して（瞬間 $T_9 - T_{10}$ ）、それから、当該図が示す画像部分の外へ出る（瞬間 T_{11} ）。

【0080】

修正されたMin_I Pアルゴリズムを、（フィルタリング長さ n を $n = 2$ として）上述の例に適用すると、図6bに示す対応画像が生成される。図より明らかなだが、ピクセル $P_1 - P_5$ は、いずれも、少なくとも2以上の連続する瞬間にわたって値を維持する場合のみ、白である。本例においては、このことは、瞬間 T_2 にピクセル P_1 において、瞬間

T_4 にピクセル P_2 において、瞬間 T_6 にピクセル P_3 において、瞬間 T_8 にピクセル P_4 において、瞬間 T_{10} にピクセル P_5 において、発生する。このように、ゆっくりと移動する造影剤粒子は、少なくとも修正された Min_IP アルゴリズムのフィルタ・ウィンドウの存続期間（デュレーション（duration））に等しい期間にわたって静止状態に留まると、直ちに、検出される。

【0081】

累積差分アルゴリズムを、（比較長さ m を $m=1$ として）本例に適用すると、図 6 c に示す対応画像が生成される。上述のように、各ピクセル $P_1 - P_5$ がそれぞれ連続する画像間において白から黒に転じると、直ぐ、白になってその値が維持される。本例においては、このことは、ピクセル P_1 （瞬間 $T_3 - T_{11}$ ）、ピクセル P_2 （瞬間 $T_5 - T_{11}$ ）、ピクセル P_3 （瞬間 $T_7 - T_{11}$ ）、ピクセル P_4 （瞬間 $T_9 - T_{11}$ ）、ピクセル P_5 （瞬間 T_{11} ）において、発生する。結果として、ゆっくりと移動する造影剤粒子がピクセルを離れると（フィルタ・ウィンドウよりも長い期間にわたり静止状態にあった場合）、いつでも、当該事象（イベント（event））は検出され保存される。

【0082】

本発明にかかる別の実施の形態においては、修正された Min_IP アルゴリズムと累積差分アルゴリズムと、を単一の公式にまとめることが可能である。より形式的に表せば、各ピクセル値は以下のように表される。

$$\text{OP}(x, y, k) = \text{OP}(x, y, k-1) + \text{MAX}[0, \text{RP}(x, y, k) - \text{CP}(x, y, k)]$$

$$\text{CP}(x, y, k) = \text{MAX}[\text{IP}(x, y, k) \dots \text{IP}(x, y, k-m+1)] \quad m \geq 1,$$

$$\text{RP}(x, y, k) = \text{MIN}[\text{IP}(x, y, k-m) \dots \text{IP}(x, y, k-m-n)] \quad n \geq 1,$$

ここで、 $\text{RP}(x, y, k)$ は、参照値であって、ピクセル値の減少を求めるために用いられる。参照値 $\text{RP}(x, y, k)$ は、上述のように、参照集合（reference set）にかかるピクセル値の最小として定義される。参照集合は、比較集合に先行する、瞬間 $k-m$ から瞬間 $k-m-n$ までの画像におけるピクセルの値（すなわち、フィルタリング長さに等しい数のピクセル値）を含んでいる。

【0083】

このようにして、単一の処理ステップにより、（循環中の造影剤による寄与を前もって除去する必要なしに、）所望の結果を得ることができる。

【0084】

上述の累積差分アルゴリズムにかかる適用例の模擬（シミュレーション）を図 7 に例示する。とりわけ、本図は、（ガス充填微小胞を含んだ）標的特異性造影剤のボリュームの（画像の中央に位置する）標的領域（target region）の通過に関する異なる瞬間にかかるシミュレーションの合成データセットについて得られる結果を示す図である。最左列は、標的特異性造影剤が標的領域に到達するより以前の状況（ウォッシュ・イン・フェーズ（wash-in phase））を示し、中央列は、標的特異性造影剤が標的領域をまさに通過した状況（ウォッシュ・アウト・フェーズ（wash-out phase））を示し、最右列は、（例えば、肺による濾過によって）循環中造影剤が全て完全に消失した、標的特異性造影剤の投与後の瞬間（レイト・インスタント（late instant））（レイト・フェーズ（late phase））を示す。

【0085】

行（A）は、元々（オリジナル）の、一連の（ビデオ）画像を示す。図よりわかるように、全ての循環中の造影剤が当該標的領域を離れて初めて、（標的領域において）固定化された造影剤を、循環中の造影剤と区別可能になって（そして、検出される。）。標的特異性造影剤がボラス注入で投与される場合においては、数分（several minutes）を要する。標的特性造影剤が、点滴（インフュージョン（infusion））で投与される場合においては、ウォッシュ・アウト・フェーズは、インフュージョンが停止されて初めて（一般に 10 分後に）開始する。

【0086】

行（B）は、修正 Min_IP アルゴリズムを（フィルタリング長さ n を $n=9$ として

）適用して得られる結果を示す。図よりわかるように、循環中の造影剤による寄与は、ウォッシュ・イン・フェーズおよびウォッシュ・アウト・フェーズの間、完全に抑制される。したがって、標的領域において固定化された状態になるやいなや、固定化された造影剤を検出することが可能である。しかしながら、標的領域から脱離する造影剤は、消失される。

【0087】

行（C）は、上述のような累積差分アルゴリズムで、（比較長さ m を $m=1$ として）得られる結果を示す。図よりわかるように、脱離した造影剤による寄与が、本例では検出される。したがって、一時的に固定化された造影剤、および／または、見かけ上固定化された造影剤を、それが標的領域から離れると直ぐに、位置特定することが可能である。

10

【0088】

図8aないし図8dは、上述のアルゴリズムにかかるインビボ適用例を示す図である。この目的のため、6ないし10週齢の組み替えOF1マウスの後肢部分における、炎症性組織の領域に、TNF α を30ミリリットル[m l]導入した。（TNF α は、マクロファージおよび別種の細胞型から分泌される生理的炎症性サイトカインであり、Pセレクトインの遺伝子発現を誘導する。）ガス充填微小胞は、ラット抗マウスPセレクトイン抗体で官能化（機能化（functionalized））されている。（CD62P、RB40.34、BD Pharmingen）Sequoia（セコイア）超音波スキャナ（シーメンス・メディカル・ソリューション（Siemens Medical Solution）、エルランゲン（Erlangen）、ドイツ（Germany））に接続されたリニアアレイ型画像プローブ（15L8）が用いられ、後肢が分析された。超音波スキャナは、CPSモードで動作された。使用にかかる発信周波数およびメカニカル・インデックスは、それぞれ、14メガヘルツ[MHz]、0.20であった。標的特異性造影剤（つまり、機能化されたガス充填微小胞）または対照造影剤（つまり、同一の、抗体を備えないガス充填微小胞）のいずれかの 7×10^7 のバブルのランダム化されたボラスを、初期瞬間 $t=0$ [分]に、（連続する実験の間同じ動物の）頸静脈にボラス注入した。炎症性領域を、10分間にわたってスキャンした。これには、造影剤のウォッシュ・イン・フェーズおよびウォッシュ・アウト・フェーズが含まれる。このようにして得られた画像は、デジタル・ビデオ・レコーダを用いてテープに記録され、関心領域内についてオフライン処理（processed off-line）された。関心領域は、炎症性組織が含まれる後肢の部分が含まれる。上述のアルゴリズムを適用にして得られた結果を、オリジナル画像にスーパーインポーズ（重ね合わせ）した。

20

30

【0089】

画像は、先ず、前処理を受けて循環中の造影剤による寄与が低減される。（関心領域に対し、フィルタリング長さ $n=12$ としたMin_I Pアルゴリズムの適用による。）これに対応する画像は、対照造影剤および標的特異性造影剤に関し、それぞれ、図8aおよび図8bに示される。左側の画像は、造影剤の注入直後の瞬間に関する画像である。図からわかるように、画像中の関心領域は、完全な黒である。なぜなら、造影剤は、未だ、身体部位の対応する領域に到達していないからである。中央の画像は、造影剤の注入から2分後の状況を描いている（ウォッシュ・アウト・フェーズの始期）。図8aに示された対照造影剤にかかる描像は、比較的高濃度な造影剤によるものである。（Min_I Pアルゴリズムは、大きな動脈において、ウィンドウ長さ $n=12$ では高濃度な循環中の造影剤を抑制することができない。）図8bより明らかだが、Min_I Pアルゴリズムによって、高い割合の標的特異性造影剤の粒子が炎症性組織（標的組織）と結合していることが描かれている。炎症性組織の全領域にわたり、均一な混濁（不透明化（opacification））が見られる。このことは、右側に示される画像においては、より明らかである。この画像は、造影剤注入から6分後の状況を描いている。対照造影剤は、殆ど視認不可能である（図8a）。それに対し、標的特異性造影剤は、炎症性組織の領域を上手く描写している（図8b）。

40

【0090】

図8c－図8dは、それぞれ、対照造影剤および標的特異性造影剤について（比較長さ

50

m = 2 として) 累積差分アルゴリズムを適用した後の状態を示す。これらの図における左側、中央、および、右側の画像は、上述の瞬間と同じ瞬間に対応する。(つまり、それぞれ、造影剤の、注入直後、注入から 2 分後、および、注入から 6 分後である。) 図 8 c の右側の画像より明らかなが、対照造影剤の粒子の殆どは、注入から 6 分後には脱離しており、このところは、対照造影剤に高い特異性がないことを示している。しかしながら、同じ瞬間において、標的特異性造影剤の粒子は、僅かだけ脱離しており、このことは、その高い特異性を示している(図 8 d の右側)。さらに、脱離した粒子にかかる位置が、上手く、空間的に描写されており、おそらくこのことは、(レセプタの密度が低いことに起因して) 結合強度が低い領域、または、(特異性レセプタが存在しないことに起因して) 非特異性の結合の領域であることを示している。

10

【0091】

次に図 9 を参照すれば、本発明にかかる実施の形態によるソリューションを実施するために用いることができる主要ソフトウェアおよびハードウェア構成要素が、全体として参照数字 900 として示される。情報(プログラムおよびデータ)は、例えば、ハード・ディスクに格納され、プログラムの実行に際して(図示しない)オペレーティング・システムおよびその他のアプリケーション・プログラムと一緒に(少なくとも部分的に)ワーキングメモリにロードされる。プログラムは、最初期において、例えば、CD-ROM からハード・ディスクにインストールされる。

【0092】

例えば、ドライバ 903 は、(本図には図示しない)画像プローブを制御する。例えば、画像プローブ・ドライバ 903 は、分析にかかる身体部位に適用される超音波パルスを発生させるための発信ビーム形成器(transmit beam former)およびパルス発生器(puls er)を備える。当該身体部位から受信される対応した(アナログ RF の)エコー信号は、受信プロセッサ 906 へ送られる。例えば、受信プロセッサ 903 は、アナログ RF エコー信号を前置増幅(pre-amplifies)し、予備的な減衰補正(preliminary time-gain compensation)を適用し、それから、アナログ RF エコー信号はアナログ/デジタル変換器(ADC)によってデジタル値に変換され、受信ビーム成形器(receive beam former)によって集束ビーム信号(focused beam signal)に結合(combine)される。このようにして得られたデジタル信号は、好ましくは、さらなるデジタルアルゴリズムならびにその他の線形もしくは非線形信号調整器(conditioner)の処理(例えば、ポストビーム成形 TGC。)を受ける。例えば、受信プロセッサ 906 は、(例えば、既に述べたような HI、PI、PM、または、CPS 技術に基づいて、)コントラスト特化型アルゴリズム(contrast-specific algorithm)を適用して組織による寄与を抑制する。それからデジタル信号は復調され、対数圧縮され、ビデオ形式(video format)に走査変換(scan-converted)される。この処理により、一連の(各画像が M×N 個のピクセル値を有する)(ビデオ)入力画像 I_i の記録体を得られる。より具体的には、入力画像 I_i の各ピクセル値は、当該ピクセルと対応する身体部位の位置における音響応答の強度から決定される。

20

30

【0093】

付加的に、受信プロセッサ 906 が、動き補正モジュール(motion compensation module)を備えてもよい。当該モジュールは、(例えば、患者の呼吸、または、画像プローブの意図的でない移動等によってもたらされる運動に起因した)参照画像に対する入力画像 I_i のミスアラインメントを低減する方法を実行する。本目的に適した動き補償法の例は、WO-A-2006/015971 に記載されている。参照により、当該開示内容は、全て、本願に含まれる。

40

【0094】

入力画像 I_i は、前処理部(pre-processor) 907 へ送られる。前処理部 907 は、入力画像 I_i 中における循環中の造影剤による寄与を除去する。好ましくは、前処理部 907 は、上述の国際特許出願 PCT/EP 2006/068305 に記載の方法を用いる。このようにして、各入力画像 I_i は、それぞれ、対応する前処理画像 I_p に変換される。前処理画像 I_p は、(永続的に、一時的に、および、見かけ上の)固定化された造影剤

50

の描像を供する。この情報は、好ましくは、元々の（オリジナルの）入力画像にオーバーレイされる。

【0095】

描画モジュール909は、前処理画像I_pの分析にかかる関心領域を事前に定める（predefine）ために用いられる。（一般に、前処理部907が用いたものと同一である。）その作用により、制限マスク（limitation mask）M_lが生成される。これは、前処理画像I_pと同一のサイズ（つまり、M×N）のバイナリ値のマトリックスを備える。関心領域内の全てのバイナリ値には、論理値1が割り当てられ、関心領域外のバイナリ値には、論理値0が割り当てられる。

【0096】

リニアライザ912は、任意的に、前処理画像I_pを線形化することに用いられる。そうすることで、該画像の各ピクセル値を、固定化された造影剤の対応する局所濃度に正比例させる。例えば、逆対数圧縮を適用し、その値を二乗することでそのような結果を得ることができる。（例えば、WO-A-2004/110279に記載されている。当該記載は、全て、参照により本願に含まれる。）

【0097】

セクタ915は、背景画像（I_bで示す。）として用いられるべき、（ビデオ、または、線形化）前処理画像I_pの1つを選択してラッチする（latch）ことに用いられる。例えば、背景画像I_bは、分析にかかる身体部位に造影剤が到達するより前に撮像された前処理画像I_pのうちから選択される。

【0098】

乗算器（multiplier operator）921は、（セクタ915から）背景画像I_bを受け、（描画モジュール909から）制限マスクM_lを受ける。乗算器921は、背景画像I_bを、制限マスクM_lで、ピクセル毎に乗算し、対応する制限背景画像L I_bを生成する。（本操作は、一度限りでよい。だが、分析過程の間において、何度でも繰り返して実施することも可能である。）別の乗算器924は、（リニアライザ912から）前処理画像I_pを連続的に受け、（描画モジュール909から）制限マスクM_lを受ける。乗算器924は、各前処理画像I_pを、それぞれ、制限マスクM_lで、ピクセル毎に乗算し、一連の対応する制限前処理画像L I_pを生成する。結果、制限背景画像L I_bおよび制限前処理画像L I_pは、それぞれ、背景画像I_bおよび前処理画像I_pのピクセル値のみを含んでいる。それらは、（制限マスクM_lによって規定された）関心領域の内部に存在し、その他のピクセル値は、ゼロに再設定される。

【0099】

差分器927は、（乗算器921から）制限背景画像L I_bを受け、（乗算器924から）制限前処理画像L I_pを受ける。差分器927は、各制限前処理画像L I_pそれぞれから、制限背景画像L I_bを、ピクセル毎に差し引く。そうすることにより、残留クラッタ（residual clutter）を除去する。本操作は、対応する一連の補正画像I_cを生成する。当該画像は、空間的サブサンブラ933へ送られる。

【0100】

モジュール933は、補正画像I_cの各次元（ディメンジョン（dimension））の方向の空間解像度から求まる係数（factor）（例えば、2ないし6ピクセル。）に基づいて、補正画像I_cをサブサンプリングする。好ましくは、空間的サブサンプリングは、サブサンプリング係数にもとづいたサブサンプリングの前に、ローパスフィルタリングを行う。ローパスフィルタリングは、カットオフ周波数（cutoff frequency）を備える。該周波数は、補正画像I_cから選択された1つにおいて有意なエネルギーを含む最高周波数として選ぶことができる。（例えば、フーリエ解析から求められる。）サブサンプリングは、例えば、空間サブサンプリング周波数がカットオフ周波数の2倍に等しくなるような値として係数を求め、当該係数に基づいて実行することができる。このようにして、各補正画像I_cは、それぞれ、対応する（空間）サブサンプリング画像I_sに変換される。したがって、サブサンプリング画像I_sの各値は、それぞれ、補正画像I_cにおける隣接ピクセルの

10

20

30

40

50

グループに対応するセルを表している。(このセルのサイズは、上述の空間解像度によって定まる。)

【0101】

このようにして得たサブサンプリング画像 I_s は、逐次、スタック 936 に格納される。スタック 936 は、上述した累積差分アルゴリズムによる後続の処理において、バッファメモリとして機能する。スタック 936 は、 q 個のサブサンプリング画像 I_s のためのストレージを提供する。値 q は、選択される、累積差分アルゴリズムの比較深さ m および時間的サブサンプリング・パラメータ p (p の範囲は、0 から $m-2$ まで。) に応じて決定される。その関係式は、 $q = (m+1)(p+1)$ である。こうして、(m 個のサブサンプリング画像 I_s 、および、先行する (preceding) サブサンプリング画像 I_s の参照集合のために) 必要な $m+1$ 個のサブサンプリング画像の集合 $S I_s$ が、スタック 936 から利用可能なもののなかから生成され、後の処理において利用される。最も実際的な状況においては、サブサンプリング・パラメータ p は、ゼロに設定される。よって、 $q = m+1$ である。そして、サブサンプリング画像の集合 $S I_s$ は、スタック 936 内に格納された、最新の $m+1$ 個のサブサンプリング画像 I_s で構成される。(つまり、サブサンプリング画像 I_s は、いずれも、考慮される。) それとは反対に、サブサンプリング・パラメータ p が、ゼロよりも大きい場合には、累積差分アルゴリズムの実施において $m+1$ 個のサブサンプリング画像 I_s を利用可能にするために、($q > m+1$) 個のサブサンプリング画像 I_s をスタック 936 に格納する必要がある。この、時間的サブサンプリングは、超音波スキャナが超高フレーム・レート (ultra-high frame rate) (例えば、100-500 画像毎秒) で動作するような場合に、有効に利用される。このような場合には、すべての利用可能なサブサンプリング画像 I_s を分析しても恩恵はない。

【0102】

また、前処理部 907 から出力される (元々の、オリジナルの) 前処理画像 I_p は、別のスタック 937 においてもラッチされる。スタック 937 は、先入れ先出し型 (FIFO) シフト・レジスタを備え、そのサイズは、 q に等しい。(よって、最新の q 個の前処理画像 I_p が格納される。)

【0103】

フィルタ 939 は、スタック 936 から、($m+1$) 個のサブサンプリング画像の集合 $S I_s$ を受ける。フィルタ 939 は、この、サブサンプリング画像の集合 $S I_s$ に対して上述の累積差分アルゴリズムを用いることにより、フィルタ処理画像 $I_f s$ を算出する。

【0104】

このようにして得られたフィルタ処理画像 $I_f s$ は、マスク・ジェネレータ 942 へ送られる。マスク・ジェネレータ 942 は、セル値に関する所定の閾値 TH (例えば、最大許容値 (maximum allowable value) の 0 ないし 5% の範囲。) も受け取る。マスク・ジェネレータ 942 は、対応するオーバーレイ・マスク M_o を生成する。このオーバーレイ・マスク M_o は、フィルタ処理画像 $I_f s$ に、(その各セルに対し) その値が閾値 TH よりも厳密に高い場合に論理値 1 を割り当て、それ以外の場合に論理値 0 を割り当てることで、得られる。

【0105】

その後、オーバーレイ・マスク M_o は、空間補間部 945 へ送られる。空間補間部 945 は、オーバーレイ・マスク M_o を、入力画像 I_i のサイズに対応する、フルサイズのオーバーレイ・マスク M_o (つまり、 $M \times N$ のバイナリ値) にする。この目的のため、オーバーレイ・マスク M_o の各セルの値は、それぞれ、対応するピクセルのグループへ複製される。この操作により、対応する補間マスク $R M_o$ が生成される。

【0106】

また、フィルタ処理画像 $I_f s$ は、後処理部 948 へも送られる。後処理部 948 は、任意的に、フィルタ処理画像 $I_f s$ のセル値を、例えば利得係数 (ゲイン・ファクタ (gain factor)) を適用することによって、対応する離散値へ変換する。(例えば、離散値は、全てのセルに関する最低値と最高値との間に均一に分布した 64 または 128 段階を

有する。) 任意的だが、入力画像 I_i がモジュール 912 において線形化される場合には、後処理部 948 は、非線形的処理（例えば、対数圧縮。）を適用し、コントラストが上手くバランスされた画像を生成してもよい。後処理部 948 は、カラー参照テーブル 951 にもアクセスする。カラー参照テーブル 951 は、全ての取り得るレベルと、（このましくは、レベルが増大するにつれてより明るくなるように、）対応する色の表現とを関連付ける。例えば、各色は、それぞれ、実際の規格（仕様）に含まれるパレットの位置へアクセスするための指標（インデックス (index)）として定義される。このようにして、フィルタ処理画像 I_{fs} の各セルそれぞれに、対応する色表現が割り当てられる。

【0107】

（後処理された、あるいは、処理後のままの）フィルタ処理画像 I_{fs} は、もう一方の空間補間部 954 へ送られる。空間補間部 954 は、補間技術を用いて（例えば、最近傍 (nearest neighbor)、双線形（双一次）(bilinear)、双三次 (bicubic) 法に基づいて）入力画像 I_i のサイズに相当する、フルサイズの（つまり、 $M \times N$ 画素値の）フィルタ処理画像 I_{fs} を復元する。この目的のため、フィルタ処理画像 I_{fs} の各セルの値は、対応するピクセルのグループに複製され（最近傍補間法）、任意的に、（例えば、ローパス 2D または 3D 空間フィルタを用いて）空間フィルタ処理される。この操作により、対応する補間画像 R_I が生成される。

【0108】

乗算器 957 は、（空間補間部 954 から）補間画像 R_I 、および、（空間補間部 945 から）補間マスク RM_o を受け取る。乗算器 957 は、補間画像 R_I を、ピクセル毎に、補間マスク RM_o で乗算し、マスク画像 M_I を得る。結果として、マスク画像 M_I は、対応する補間画像 R_I のピクセル値のうち、閾値 TH よりも大きいピクセル値のみを含む。（同時に、その他のピクセル値は、ゼロに再設定（リセット）される。）閾値 TH は、補間画像 R_I にかかるマスクングのレベルの調整を可能にする。 $TH = 0$ の場合には、何も起こらない。実際には、この場合には、オーバーレイ・マスク M_o および補間オーバーレイ・マスク RM_o のあらゆるピクセル値は、論理値 1 であり、マスク画像 M_I は、補間画像 R_I と厳密な意味で同一である。そして、マスク画像 M_I は、（先にラッチした内容に置き換えるようにして）単一画像バッファ 958 にラッチされる。このようにして、バッファ 958 内のマスク画像 M_I は、フィルタ 939 が新たなフィルタ処理画像 I_{fs} を出力するといつも更新される。他方、そうで無い場合には、保持される。（そうすることにより、最後の計算でフィルタ処理画像 I_{fs} から得られたマスク画像 M_I を保持する。）

【0109】

補間マスク RM_o は、空間補間部 945 からインバータ 960 へも送られる。インバータ 960 は、（論理値 0 および 1 を交換することによって）対応する逆補間マスク

【数 1】

RM_o

を生成する。補間マスク RM_o は、同様に、（先にラッチした内容に置き換えるようにして）もう一方の単一画像バッファ 961 にラッチされる。そうすることにより、バッファ 958 内のマスク画像 M_I と常に同期される。バッファ 961 にラッチされた逆補間マスク

【数 2】

RM_o

は、乗算器 963 に通される。乗算器 963 は、スタック 937 から、遅延画像 I_d をも受け取る。常時、逆補間マスク

【数 3】

RM_o

は、バッファ 961 にラッチされる。対応する遅延画像 I d は、スタック 937 から出る。こうすることにより、乗算器 963 が、遅延画像 I d を、逆補間マスク

【数 4】

RM₀

と、ピクセル毎に乗算させることが可能になる。これにより、マスク遅延画像 M I d が得られる。結果として、マスク遅延画像 M I d は、遅延画像 I d のピクセル値のうちで、対応するマスク画像 M I に含まれないピクセル値のみを含む。（その他のピクセル値は、ゼロに再設定される。）

【0110】

加算器 969 は、（乗算器 963 から）マスク遅延画像 M I d、および、（バッファ 958 にラッチされた）マスク画像 M I を受ける。加算器 969 は、マスク画像 M I と、マスク遅延画像 M I d とを、（正しく一致させて）ピクセル毎に加算し、オーバーレイ画像 I o を得る。このようにして、マスク画像 M I のピクセル値が有意な値を有する（つまり、閾値 T H よりも大きい）場合のみに限って、遅延画像 I d の各ピクセル値に、マスク画像 M I の対応するピクセル値が重ねられる（overridden）（マスク画像 M I の対応するピクセル値が、遅延画像 I d のピクセル値よりも優先される。）。

【0111】

オーバーレイ画像 I o は、モニタ・ドライバ 972 へ送られる。モニタ・ドライバ 972 は、可視化を制御する。また、オーバーレイ画像 I o は、レポジトリ 975 に追加される。上述と同じ操作が、記録された新しい入力画像 I i それぞれに対して繰り返される。例えば、対応する前処理画像 I p が、スタック 937 へプッシュされる。これにより、先行する前処理画像 I p は、スタック 937 内においてずらされる。そして、最も古いものが出力される。また、（任意的な線形化、所望の関心領域への制限、背景画像 I b を差し引くこと、および、空間的サブサンプリングの後、）対応するサブサンプリング画像 I s は、スタック 936 へ追加される。その結果、オーバーレイ画像 I o が、超音波スキャナのモニタ上に連続的に表示される。注目すべきは、各オーバーレイ画像 I o は、（対応する入力画像 I i を取得した時刻に対する）遅延の後、利用可能になる点である。当該遅延は、（前処理部 907 において）修正された M i n _ I P アルゴリズムが適用されるのに要する時間と、累積差分アルゴリズムが適用されるのに要する時間（つまり、スタック 937 全体を通過するのに要する時間）との和で規定される。さらには、そのようにして得られた一連のオーバーレイ画像 I o は、レポジトリ 975 において別の分析に利用可能である。

【0112】

このように、永続的に固定化された造影剤および（元々の（オリジナルの）グレースケールのピクセルレベルの）生じうる背景に対し、（カラー・コーディングによって）脱離した造影剤は、容易に識別される。ここで、オーバーレイの程度は、付帯条件（contingent requirement）にしたがって（閾値 T H によって）変更可能であり、前処理画像 I p に対して本操作が及ぼす影響が、調整される。（脱離してしまった固定化された造影剤の濃度を表している）それぞれに相異なる色が、自身に関する定量的な意味合いを負うような場合、オーバーレイ画像 I o の解釈はさらに容易である。例えば、値は、カラー・バーから読み出すことが可能である。カラー・バーは、モニタ上、一連のオーバーレイ画像 I o に近接して表示される。さらに、前処理画像 I p が、元々の（オリジナルの）入力画像 I i 上における固定化された造影剤を表示している場合、オーバーレイ画像 I o は、脱離した造影剤にかかる視覚的認知性を向上させ、それらは、分析中の身体部位にかかる実際の表示に基づいて説明がなされる。

【0113】

いかなる場合であれ、本提案にかかるソリューションは、永続的に固定化された造影剤、一時的に固定化された造影剤、および／または、見かけ上固定化された造影剤に関する空間描写ならびに定量化を容易にし、関心のある病変の正確な検出を可能にしている。し

10

20

30

40

50

たがって、得られる結果に対する分析の正確さは、大いに向上される。

【0114】

変形例

当然のことだが、局所的かつ特有の要求を満足させるためには、当業者は、上述のソリューションに数多くの修正や変更を加えてよい。より具体的には、本発明は、その好適な実施の形態を参照し、或る程度は綿密に説明を行ったが、この他の実施の形態、ならびに、形式（form）及び細部（detail）における様々な省略、置換、および、変更が可能である。例えば、本提案にかかるソリューションは、より完全な理解を供するために上述した（例えば数値例のような）具体的な詳細に依らずに実施してもよい。逆に、不必要な事項で説明が分かりにくくならないよう、周知の特徴については、省略、単純化してもよい。さらには、本発明にかかる実施の形態の開示と関連して記載された、特定の要素および／または方法のステップは、一般的設計事項として、別の実施の形態に組み込んでよいものと解されるべきである。

10

【0115】

例えば、本提案にかかるソリューションは、該ソリューションを均等な方法で（類似したステップを用いて、本質的でないステップを略して、あるいは、別の任意的なステップを追加して）実施する役に立つものである。また、ステップは、（少なくとも部分的に、）異なる順序で、同時に、あるいは、交互に、実行してもよい。

【0116】

代替的な実施の形態によれば、選択された関心領域の外にあるピクセル値は、ゼロに再設定されてよい。（そうすることにより、関心領域の外側にあるオーバーレイ画像の部分は、黒になる。）しかしながら、本提案に係るソリューションを、（関心領域を選択したりせずに、）画像の内容全体に適用することも可能である。

20

【0117】

上述の、本提案にかかるソリューションの適用用途は、単なる例示である。限定的な解釈がなされるべきものでは決してない。例えば、基本的な構成においては、関連するリガンドなしで、標的特異性造影剤を投与することも可能である。なお、脱離した造影剤を検出することで、受動的標的と標的特異性造影剤との間の望まれざる相互作用を同定することが可能である。

【0118】

同様に、本発明にかかるソリューションは、あらゆる（生物学的）標的に対する、均等な標的特異性造影剤を用いた実施の役に立つものである。例えば、造影剤は、磁気共鳴画像やX線コンピュータ断層撮影画像の向上に特化した造影剤でもよい。また、一例えば、ゆっくりと移動する造影剤を検出するだけのような、一本ソリューションの非標的特異性造影剤に対する適用、標的特異性造影剤と非標的特異性造影剤との混合体（mixture）に対する適用も、除外されない。

30

【0119】

既に詳細に説明したことだが、本発明にかかる実施の形態によるソリューションは、循環中の在英剤による寄与が既に除去されている（または、少なくとも大幅に低減されている）画像で開始されるように実施されることが望ましい。このことは、修正されたMin—IPアルゴリズムを適用することで実現可能である。だが、循環中の造影剤が消失するまで待つことも可能である。あるいは、同等の成果が得られる別のアルゴリズムを適用することも可能である。また、元々の（オリジナルの）画像に直接的な作用を及ぼすことによって（つまり、循環中の造影剤ならびに一時的に／見かけ上固定化された造影剤を同時に除去することによっても）可能である。いずれにせよ、本発明にかかるソリューションは、（所定の時間よりも長い期間の間にわたって）事実上固定化された後その場から離れる造影剤を検出可能な、あらゆるアルゴリズムを用いた実施において効果を奏する。例えば、非常に単純化された実施においては、分析過程において撮像された（永続的に、一時的に、および、見かけ上、固定化された造影剤を含んだ）画像を、分析過程の終了時に撮像された（永続的に固定化された造影剤のみを残して一時的／見かけ上固定化された造

40

50

影剤が消えて無くなっている) 画像とを比較することも可能である。

【0120】

本提案にかかる手法は、分析過程中的、身体部位の経時的発展を監視する用途において好適な適用例が見出されているが、本手法により、特定の瞬間において(例えば、ウォッシュ・イン・フェーズの終期において)単一の画像が供されても構わない。いずれの場合であっても、フィルタ処理された値は、それぞれ、先行する変動値を、様々な方法により累積(蓄積(accumulating))することで算出されてよい。例えば、ひとたび白になったピクセルについての処理をやめることが可能である。あるいは、対応するピクセル値にかかる履歴(ヒストリー(history))によってフィルタ処理された値を直接的に求めることも可能である。

10

【0121】

本発明は、リアル・タイムでの仕様に特化してデザインされているが、取得した結果をオフラインで分析することも、本発明の範囲に含まれる。

【0122】

さらに、本提案にかかる累積差分アルゴリズムは、比較値を、現在のピクセル値(current pixel value)に、または、複数の瞬間におけるピクセル値を含んだ比較集合に基づく比較値に、のいずれかに設定して実施してもよい。後者の場合には、当該集合は、様々な大きさを有することができ、評価した利用可能な画像についての品質に基づいて動的に定めてもよい。

【0123】

また、入力画像の時間的サブサンプリングは、別の基準にもとづいて実行してもよい。(あるいは、完全に省略してしまっても構わない。)

20

【0124】

(対応するピクセル値集合に基づいて)比較値を設定するために別の公式を利用することも想定可能である。

【0125】

上述のソリューションは、エコー信号の振幅と対応するピクセル値との間に直接的な関係性(正比例の関係性(direct relation))がある(つまり、エコー信号の振幅が大きければ大きいほど、より明るいピクセルが得られる)ことを前提としている。反対に、(エコー信号の振幅に応じてピクセル値は減少する)ネガ画像に基づくシステムにおいては、当該逆転した論理が反映されるように、上記した全ての式を修正する必要がある。

30

【0126】

同様に、別の公式を用いて、累積させるべき変動値を計算してもよい。(そうすることによって、参照値に対する比較値の変動が示される。ここで参照値は、先行するピクセル値または複数の先行するピクセル値を含んだ参照集合に基づく値である。)より一般的には、フィルタ処理画像は、各位置における造影剤の持続性の違いを検出可能な、(対応するピクセル値の時間的パターンによって規定するような)別種のアルゴリズムを用いて生成してもよい

【0127】

さらに、入力画像の取得にかかる他の手法も、本発明の範囲に含まれる。(例えば、ドップラー・ベースのアルゴリズム。)また、オーバーレイにおける背景として用いるオリジナルの画像には、コントラストに特化しない画像を基にしてもよい。(例えば、画像プローブ・ドライバのエコー信号から取得した基本Bモード画像(fundamental B-mode images)。)当然のことだが、適当なやり方により、コントラスト特化型画像化様式で得た画像に本提案にかかる方法をさらに適用してフィルタ処理画像を生成してもよい。

40

【0128】

当然のことだが、背景画像を差し引くことに関する特徴的構成は、厳密には不要である。(本発明にかかる幾つかの実施例では、省略してよい。)

【0129】

異なる手順で(例えば、予め定めたサブサンプリング係数で)画像を空間的にサブサン

50

プリングすることや、空間的なサブサンプリングを、事前に、もしくは、事後に、実施すること、などは、同様に考慮してよい。いずれの場合においても、本提案にかかるソリューションを、（上述した空間サブサンプリングにより定義したピクセルのグループのレベルでの適用に代えて、）ピクセルのレベルで適用することは除外されない。

【0130】

同様に、（例えば、その運動が、循環中の造影剤の流れよりもはるかにゆっくりとしているような場合、）入力画像の運動の補償を省略することも可能である。

【0131】

また、異なる方法で、画像を線形化してもよい。例えば、別の目的で、線形化画像が既に利用可能であるかもしれない。（例えば、パラメータ解析手法を実施するような場合。）この場合、さらに線形化操作を行うことなしに、利用可能な情報を用いることが可能である。いずれにせよ、対数圧縮画像に対して本提案にかかるソリューションを直接的に適用することを妨げるものはない。

【0132】

また、前処理画像上にフィルタ処理画像をオーバーレイするかどうかの選択は、ユーザの好みに任せてよい。例えば、関心領域内の（オリジナルの）前処理画像のピクセル値をゼロに設定し、フィルタ処理画像を黒の背景上に表示することで、コントラストを向上させてもよい。より一般的には、取得される情報は、あらゆる別の方法での利用が可能である。例えば、フィルタ処理画像のみを表示すること、（前処理を適用して循環中の造影剤による寄与を除去することなしに）入力画像上にフィルタ処理画像をオーバーレイすること、関心領域内部においては前処理画像上にフィルタ処理画像をオーバーレイしかつ関心領域外においては入力画像上にフィルタ処理画像をオーバーレイすること、および、これらを組み合わせて用いること、も可能である。さらには、前処理画像からフィルタ処理画像を差し引いて、一時的に／見かけ上固定化された造影剤による寄与を除去することも可能である。

【0133】

また、オーバーレイ画像において、あらゆる別種の視覚符号化（ヴィジュアル・コーディング（visual coding））を用いて脱離した造影剤と永続的に固定化された造影剤とを差別化してもよい。例えば、脱離した造影剤については（例えば黄色といった）第1色の陰影（シェード）を用い、永続的に固定化された造影剤については（例えば赤色といった）第2色のシェードを、（グレースケールの背景に重ねて）使用することも可能である。

【0134】

（本発明にかかる実施の形態を実施することに使用可能な）プログラムを異なる方法で構築することや、追加的モジュールもしくは機能を加えること、などは、同様に考慮してよい。同様に、メモリ構造が、別種の形式であってもよい。また、メモリ構造を、（必ずしも物理的な記憶媒体を有するものに限らずに）同等物に置き換えてもよい。いずれの場合においても、プログラムは、データ処理システムもしくはそれらの結合体（例えば、仮想マシン（virtual machine）内）で使用することに適した形式を有するならばその形式は問われない。さらに、コンピュータ読み取り可能な媒体に記録されたプログラムを提供することも可能である。当該媒体は、プログラムを収容し、保存し、交換（communicate）し、伝達（propagate）し、または、転送する、ことに適した要素であればいかなる要素であってもよい。例えば、当該媒体は、電子的、磁氣的、光学的、電磁的、赤外線型、または、半導体型、といったタイプのものでもよい。いずれの場合においても、本発明にかかるソリューションは、（例えば、半導体物質からなるチップに集積された）ハードウェア構造体、または、ソフトウェアおよびハードウェアの結合体を用いた実施により、その効果を奏する。

【0135】

超音波スキャナが、（例えば、リニア型、凸型、もしくは、マトリックス型のアレイタイプを備えた画像プローブといった）異なる構造、もしくは、その他のユニットを備えることも同様に考慮してよい。また、本提案にかかるソリューションは、超音波スキャナと

別個のコンピュータ（もしくは同等のデータ処理システム）とを有する医用画像システムにも適用可能である。この場合、計測で得たデータは、超音波スキャナから（例えば、着脱式ディスク、メモリ・キー、もしくは、ネットワーク接続を通じて）コンピュータに転送され、処理される。いずれの場合においても、磁気共鳴画像化（MRI）またはX線コンピュータ断層撮影（CT）等を基にした別種の医用画像化システムに対する適用も、本発明の範囲に含まれる。

【符号の説明】

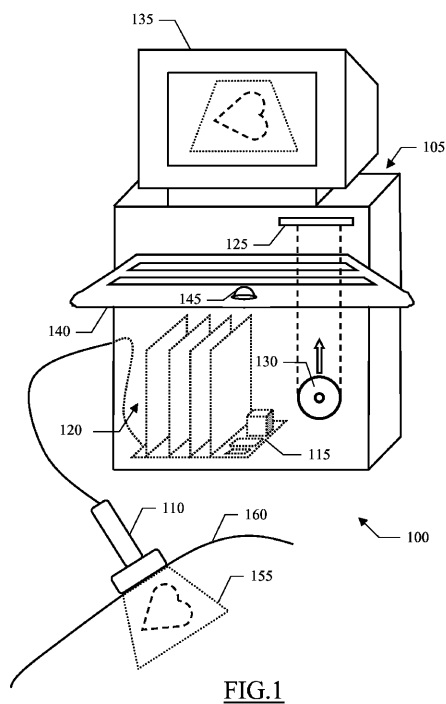
【0136】

100	・・・	超音波スキャナ
105	・・・	中央部
110	・・・	画像プローブ
115	・・・	マザー・ボード
120	・・・	ドーター・ボード
125	・・・	ドライブ
130	・・・	着脱式ディスク
135	・・・	モニタ
140	・・・	キーボード
145	・・・	トラックボール
155	・・・	身体部位
160	・・・	患者

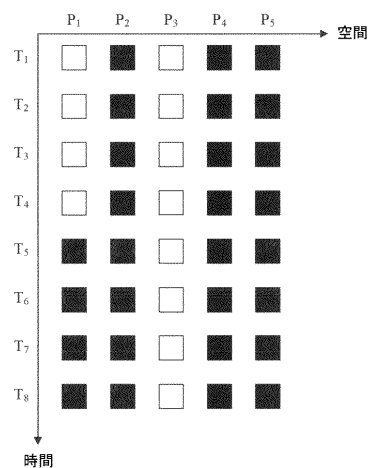
10

20

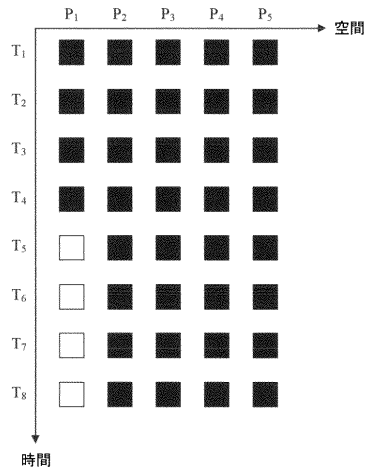
【図1】



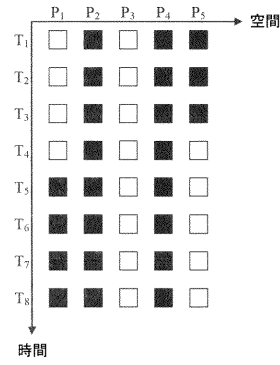
【図2a】



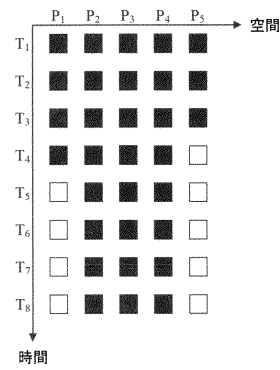
【図 2 b】



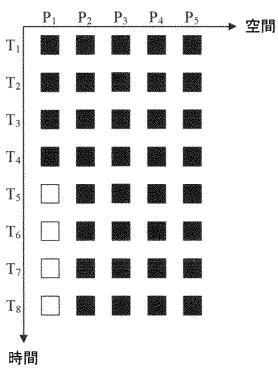
【図 3 a】



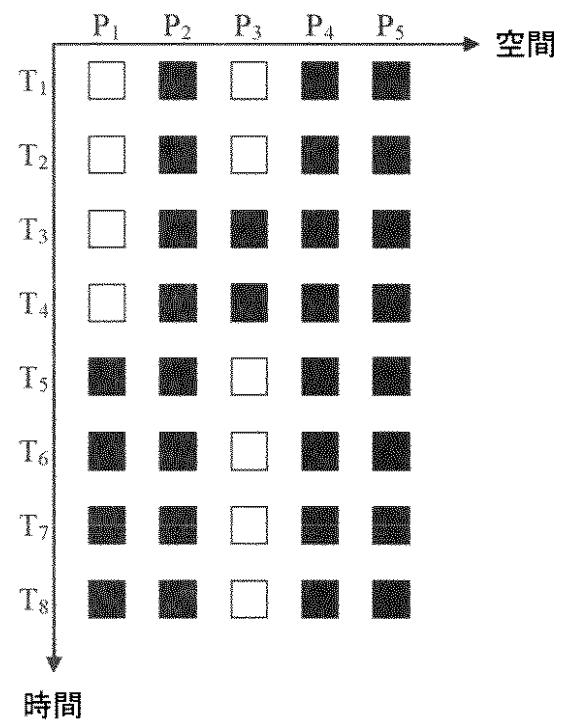
【図 3 b】



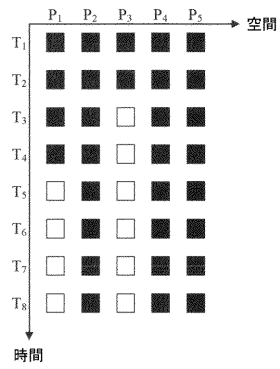
【図 3 c】



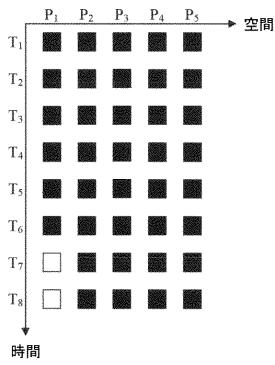
【図 4 a】



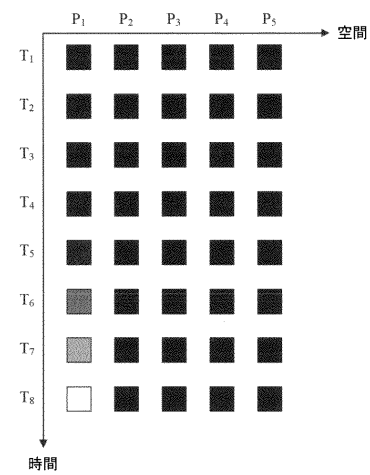
【図 4 b】



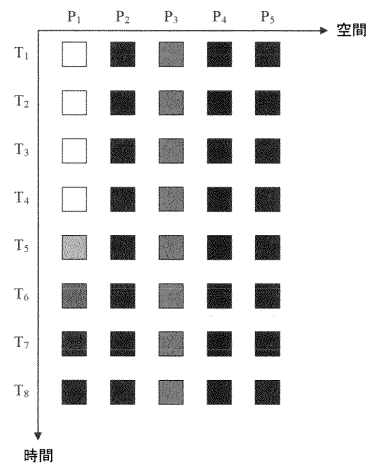
【図 4 c】



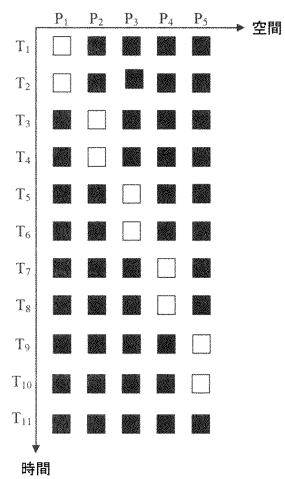
【図 5 b】



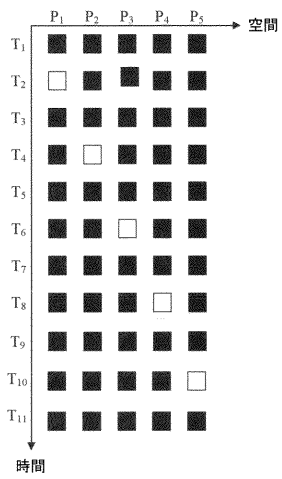
【図 5 a】



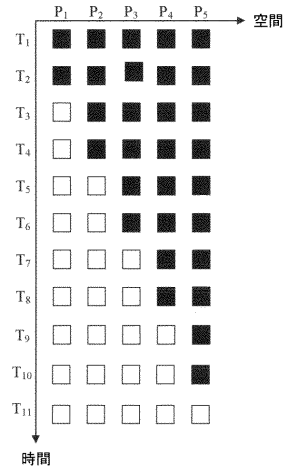
【図 6 a】



【図 6 b】



【図 6 c】



【図 7】

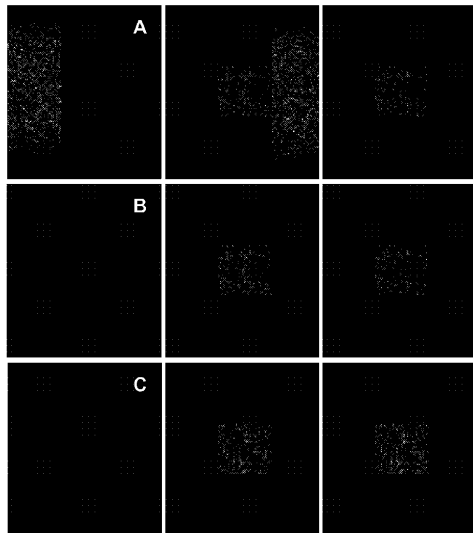


FIG.7

【図 8 a】

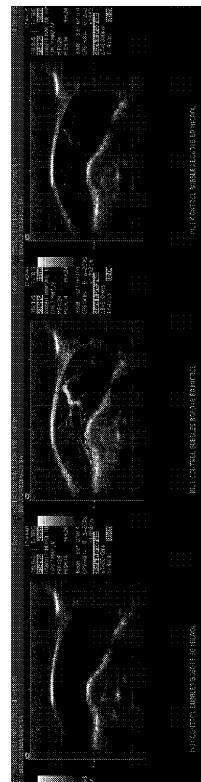
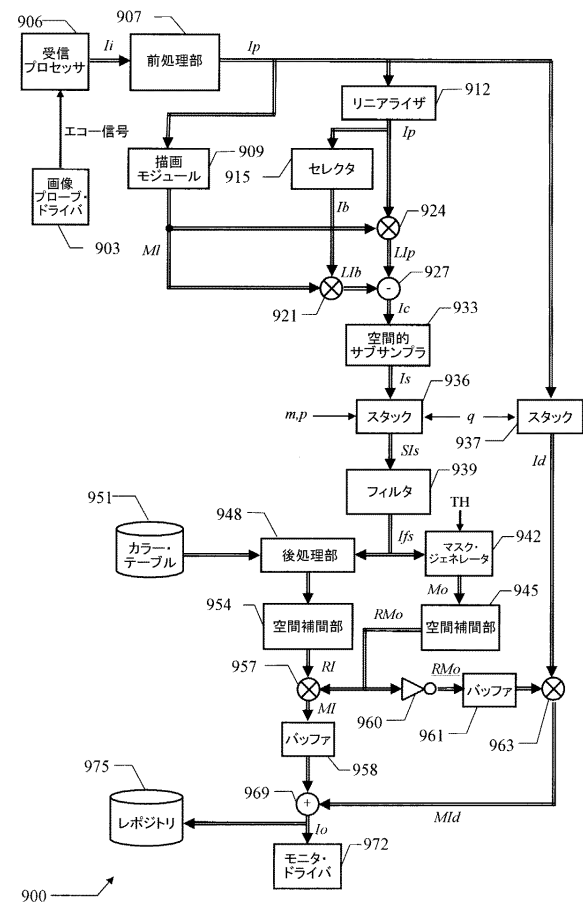


FIG.8a

【图 8 c】



【图 9】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/064501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B8/00

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 practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 740 039 B1 (RAFTER PATRICK G [US] ET AL) 25 May 2004 (2004-05-25) column 3, line 47 - column 4, line 41 column 5, lines 9-20 column 5, line 67 - column 6, line 2 column 6, line 65 - column 7, line 5 figures 1-4	22,23
X	US 2002/165454 A1 (OGASAWARA YOICHI [JP] ET AL) 7 November 2002 (2002-11-07) page 4, paragraph 59 page 6, paragraph 99 - page 7, paragraph 112 figures 3b,4	22,23
A	US 5 456 255 A (ABE YASUHIKO [JP] ET AL) 10 October 1995 (1995-10-10) column 10, line 33 - column 12, line 16	22,23
-/-		

☒ 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 document 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2008

Date of mailing of the international search report

09/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dydenko, Igor

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/064501

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LINDNER J R ED - YUHAS D E ET AL INSTITUTE OF ELECTRICAL AND ELECTRONICS ENGINEERS: "Targeted ultrasound contrast agents: diagnostic and therapeutic potential" 2001 IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS. ATLANTA, GA, OCT. 7 - 10, 2001, IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS, NEW YORK, NY : IEEE, US, vol. VOL. 2 OF 2, 7 October 2001 (2001-10-07), pages 1695-1703, XP010584839 ISBN: 0-7803-7177-1 * pages 1700-1701, Section VII * * Figure 8 *	22,23
A	LANZA G M ET AL: "TARGETED ULTRASONIC CONTRAST AGENTS FOR MOLECULAR IMAGING AND THERAPY" PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 44, no. 1, July 2001 (2001-07), pages 13-31, XP008034236 ISSN: 0033-0620 cited in the application the whole document	22,23
A	& GREGORY E.R. WELLER; ERXIONG LU; MELISSA M. CSIKARI; ALEXANDER L. KLIBANOV; DAVID FISCHER; WILLIAM R. WAGNER: "Ultrasound Imaging of Acute Cardiac Transplant Rejection With Microbubbles Targeted to Intercellular Adhesion Molecule-1" CIRCULATION, vol. 108, 30 June 2003 (2003-06-30), pages 218-224, XP002380571 the whole document	22,23
A	EP 1 568 323 A (KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA; TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION) 31 August 2005 (2005-08-31) page 2, paragraph 1 page 8, paragraph 69 - page 9, paragraph 76	22,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/064501**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method claims 1-21 implicitly contain a step of injecting contrast agent to the patient (as evidenced by dependent claim 2 as well as the description), and such a step defines a method for treatment of the animal or human body by surgery.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/064501

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6740039	B1	25-05-2004	NONE	
US 2002165454	A1	07-11-2002	JP 2002209898 A	30-07-2002
US 5456255	A	10-10-1995	NONE	
EP 1568323	A	31-08-2005	CN 1660016 A	31-08-2005
			JP 2005237738 A	08-09-2005
			US 2005203406 A1	15-09-2005

フロントページの続き

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

(72)発明者 トリスタン・メサジェ

スイス、ツェーハー 1 2 2 8 ジュネーヴ、プランレーワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレス 3 1 番、ブラッコ・リサーチ・ソシエテ・アノニム

(72)発明者 マルセル・アルディーティ

スイス、ツェーハー 1 2 0 3 ジュネヴァ、リュ・ドバン 2 7 番

(72)発明者 ニコラ・ログナン

スイス、ツェーハー 1 2 2 8 ジュネーヴ、プランレーワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレス 3 1 番、ブラッコ・リサーチ・ソシエテ・アノニム

Fターム(参考) 4C601 DE06 DE10 JB45 JB46 JC19 KK02 KK12 KK24

【要約の続き】

位置において事実上静止した後、当該選択された位置から離れた造影剤を示唆するものであって、当該一時期間は、第1のノン・ゼロの閾値と当該第1閾値よりも大きい第2閾値との間の期間長さを有する。(なぜなら、造影剤は、ある位置において固定化された後、その位置を離れたり、非常にゆっくりと移動したりするからである。)上記フィルタ処理値は、上記第1閾値以下の期間選択された入力画像の選択された位置において事実上静止する造影剤からの寄与があればその寄与を減じ、また、上記第2閾値以上の期間選択された入力画像の選択された位置において事実上静止する造影剤からの寄与があればその寄与を減じることにより、求める。

专利名称(译)	医学图像应用中固定化造影剂的解吸检测		
公开(公告)号	JP2010512888A	公开(公告)日	2010-04-30
申请号	JP2009542106	申请日	2007-12-21
[标]申请(专利权)人(译)	布拉科国际贝丝·罗特NFU日元笔记本闭嘴		
申请(专利权)人(译)	布拉科国际Besuroten关闭连接笔记本闭嘴		
[标]发明人	ペーテルフリンキング トリスタンメサジェ マルセルアルディーティ ニコラログナン		
发明人	ペーテル・フリンキング トリスタン・メサジェ マルセル・アルディーティ ニコラ・ログナン		
IPC分类号	A61B8/06		
CPC分类号	G01S7/52041 A61B8/481 G01S7/52026 G01S7/52038 G01S7/52071 G01S7/52074		
FI分类号	A61B8/06		
F-TERM分类号	4C601/DE06 4C601/DE10 4C601/JB45 4C601/JB46 4C601/JC19 4C601/KK02 4C601/KK12 4C601/KK24		
代理人(译)	山田卓司 田中，三夫		
优先权	2006126850 2006-12-21 EP		
其他公开文献	JP5313915B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

输入图像包括多个输入值（即，像素或体素值），每个输入值指示对身体部位的对应位置的询问信号的响应，其可能包括造影剂。从多个所选输入图像生成至少一个滤波图像，并且包括用于多个所选位置中的每一个的滤波值。每个滤波值指示离开所选位置的造影剂，并且通过沿着所选输入图像减小在选定位置处基本静止的造影剂的贡献达到等于或短于第一阈值的时间段来获得。并且通过减少造影剂的贡献，所述造影剂基本上静止一段时间等于或长于第二较高阈值。

