



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102292029 A

(43) 申请公布日 2011.12.21

(21) 申请号 200980132272.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.07.17

A61B 8/08 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/081946 2008.07.18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.02.18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/051017 2009.07.17

(87) PCT申请的公布数据

W02010/009412 EN 2010.01.21

(71) 申请人 罗切斯特大学

地址 美国纽约州

(72) 发明人 维克拉姆·S·多格拉

纳瓦尔贡德·A·H·K·拉奥

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 李春晖 李德山

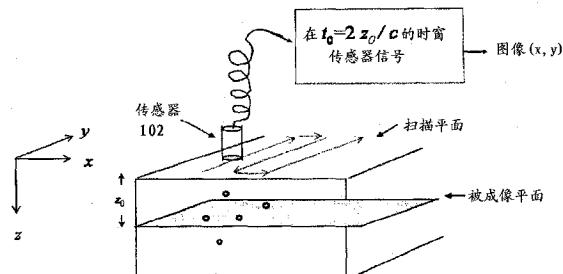
权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 18 页

(54) 发明名称

用于 C 扫描光声成像的低成本设备

(57) 摘要

用激光刺激前列腺或其它关注区域，产生超声波（光声效应），所述超声波被声透镜聚焦，并被特定的 1 维或 2 维传感器阵列捕捉，随后作为 C 扫描被显示在计算机屏幕上。用激光刺激产生的超声波的振幅正比于在该空间位置的组织成份的光学吸收。组织吸收的可变性导致 C 扫描图像对比度。光声成像与用施加于关注区域的平面超声波产生的超声 C 扫描图像相结合。



1. 一种对关注区域成像的方法,所述方法包括 :
 - (a) 用来自光源的光刺激关注区域,从而通过光声效应产生第一组超声波 ;
 - (b) 用来自超声源的超声辐射刺激关注区域,从而产生从关注区域反射的第二组超声波 ;
 - (c) 通过声透镜聚焦第一组和第二组波,从而产生聚焦的波 ;
 - (d) 在应用时窗的同时,在换能器中检测聚焦的超声波,从而产生被时窗选通的光声信号,被时窗选通的光声信号提供在任意给定时间段的至少一个光声 C 扫描,步骤 (d) 被重复多次,以提供实时成像 ;
 - (e) 在应用时窗的同时,在换能器中检测聚焦的波,以产生被时窗选通的超声信号,被时窗选通的超声信号提供在任意给定时间段的至少一个超声 C 扫描,步骤 (e) 被重复多次,以提供所述实时成像 ; 和
 - (f) 根据在步骤 (d) 和 (e) 中提供的至少一个光声 C 扫描和至少一个超声 C 扫描,对关注区域成像。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (a) 中,光包括来自激光源的激光。
3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中激光由光电二极管产生。
4. 根据权利要求 2 所述的方法,其中光源包括与激光源连通的光纤。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (a)-(c) 中,光源和换能器相对于关注区域扫描。
6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中光源和换能器被设置在刚性组合件中,其中在步骤 (a)-(c) 中,所述刚性组合件扫描。
7. 根据权利要求 5 所述的方法,其中光源和换能器二维地扫描。
8. 根据权利要求 5 所述的方法,其中光源和换能器三维地扫描。
9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中换能器包括换能器阵列。
10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中换能器阵列是二维阵列。
11. 根据权利要求 1 所述的方法,其中光纤被用于把光从光源传送到关注区域。
12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中关注区域位于活体中。
13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中关注区域至少部分位于前列腺中。
14. 根据权利要求 12 所述的方法,其中关注区域至少部分位于乳腺中。
15. 根据权利要求 12 所述的方法,其中关注区域至少部分位于骨盆区中。
16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中在步骤 (a) 和 (b) 中,光源和换能器被插入阴道中。
17. 根据权利要求 1 所述的方法,其中关注区域位于体外环境中。
18. 根据权利要求 1 所述的方法,其中利用单一的或者复合的声透镜进行步骤 (b)。
19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中声透镜包括双凹透镜。
20. 根据权利要求 1 所述的方法,其中用非衍射超声源进行步骤 (b)。
21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中非衍射超声源包括声波的平面波发生器。
22. 一种对关注区域成像的探头,所述探头包括 :
光源,用于用光刺激关注区域,从而通过光声效应产生第一组超声波 ;
超声源,用于用超声辐射刺激关注区域,从而产生从关注区域反射的第二组超声波 ;

声透镜,用于聚焦通过声透镜的第一组和第二组波,从而产生聚焦的波;

换能器,用于在应用时窗的同时,检测聚焦的第一组波,从而产生被时窗选通的光声信号,被时窗选通的光声信号提供在任意给定时间段的至少一个光声 C 扫描,所述至少一个光声 C 扫描被重复多次,以提供实时成像;所述换能器并且用于在应用时窗的同时,检测聚焦的第二组波,从而产生被时窗选通的超声信号,被时窗选通的超声信号提供在任意给定时间段的至少一个超声 C 扫描,所述至少一个超声 C 扫描被重复多次,以提供实时成像。

23. 根据权利要求 22 所述的探头,还包括其中设置光源和换能器的刚性组合件。

24. 根据权利要求 22 所述的探头,其中换能器包括换能器阵列。

25. 根据权利要求 24 所述的探头,其中换能器阵列是二维阵列。

26. 根据权利要求 22 所述的探头,其中光源包括激光源。

27. 根据权利要求 26 所述的探头,其中激光源包括光电二极管。

28. 根据权利要求 26 所述的探头,其中光源还包括光纤。

29. 根据权利要求 22 所述的探头,其中声透镜包括单个或复合的声透镜。

30. 根据权利要求 29 所述的探头,其中声透镜包括双凹透镜。

31. 根据权利要求 22 所述的探头,其中非衍射超声源包括声波的平面波发生器。

32. 一种对关注区域成像的方法,所述方法包括:

(a) 接收来自关注区域的声波;

(b) 把声波聚焦到二维检测器阵列上,从而检测声波;和

(c) 按照阵列检测的声波,对关注区域成像。

33. 根据权利要求 32 所述的方法,其中步骤 (c) 包括对检测到的声波进行时窗选通,以致产生 C 扫描图像。

34. 一种对关注区域成像的系统,所述系统包括:

二维检测器阵列;

声透镜,用于接收来自关注区域的声波,并把声波聚焦到二维检测器阵列上,从而检测声波;以及

处理器,所述处理器与所述阵列通信,用于按照所述阵列检测的声波,对关注区域成像。

35. 根据权利要求 34 所述的系统,其中所述处理器对检测到的声波进行时窗选通,以致产生 C 扫描图像。

36. 一种对关注区域成像的方法,所述方法包括:

(a) 接收来自关注区域的声波;

(b) 把声波聚焦到检测器上,从而检测声波;

(c) 对声波进行时窗选通,从而产生被时窗选通的声波;以及

(d) 按照被时窗选通的声波,进行关注区域的 C 扫描。

37. 根据权利要求 36 所述的方法,其中声波包括光声波。

38. 根据权利要求 36 所述的方法,其中声波包括超声波。

39. 根据权利要求 38 所述的方法,其中声波还包括光声波。

40. 根据权利要求 36 所述的方法,其中检测器包括 1 维或 2 维阵列。

41. 一种对关注区域成像的系统,所述系统包括:

检测器；

声透镜，用于接收来自关注区域的声波，并用于把声波聚焦到检测器上，从而检测声波；以及

处理器，用于对声波进行时窗选通，从而产生被时窗选通的声波，并按照被时窗选通的声波，进行关注区域的 C 扫描。

42. 根据权利要求 41 所述的系统，其中检测器包括 1 维或 2 维阵列。

用于 C 扫描光声成像的低成本设备

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2008 年 7 月 18 日提交的美国临时专利申请 NO. 61/081,946 的优先权，在此通过引用将其所公开的内容整体地并入本公开中。

技术领域

[0003] 本发明涉及对例如，用于癌症检测的前列腺组织进行成像，更具体地说，涉及光声成像和超声成像以产生 C 扫描。

背景技术

[0004] 前列腺癌是最普遍地被新近诊断出的男性恶性肿瘤，是造成癌症死亡的第二大原因，仅次于肺癌。前列腺的腺癌是西方世界中的最常见恶性肿瘤。2007 年，在美国诊断的前列腺癌的新病例预计有 218890 例，死亡人数估计为 27050 人。随着男性变老，患前列腺癌的风险增大。顺便提及，在大约 30% 的六十多岁男性的尸检标本中发现了前列腺癌。70% -80% 的患有前列腺癌的患者在 65 岁以上。临幊上通常根据升高的前列腺特异性抗原 (PSA) 检测或者异常的直肠指检 (DRE) 来怀疑局部病变，促使进行经直肠超声 (TRUS) 引导的前列腺活检，以便确诊。但是，TRUS 并未可靠到足以单独用作活检样板。存在在 TRUS 上不明显 (等回声) 的癌症。此外，在 PSA 筛查群体中，由于遇到伪阳性结果，TRUS 的准确率仅为 52%。与良性前列腺组织相比，在显微镜下前列腺癌变中出现增多的肿瘤血管 (血管新生)。彩色多普勒超声和能量多普勒超声的功效一直未得到证实，可能归因于分辨率有限和流速较小。弹性成像及其多种变型是一种目前正在广泛研究的新模态。显然在现有的诊断程序的限制条件下，开发新的提高前列腺癌的造影和检出率的成像模态会是有益的。此外，通过使其经济有效，我们可把所述新的成像模态交给主治医师，从而所述新的成像模态达到其作为 PSA、DRE 和 TRUS 的辅助的主要目的。

[0005] 在局部前列腺癌疾病的治疗中，对肿瘤造影的需要同样重要。现有的治疗策略，即，外放射线疗法、前列腺近距离放射疗法、冷冻疗法和观察等待疗法都将大大受益于保证更好的肿瘤对比度的新模态的形成。从而，尽管近期有所进展，但前列腺癌仍旧是需要发展的领域。

[0006] 除了 PSA 水平和 DRE 之外，前列腺癌的适当成像是诊断前列腺癌及其分级的关键因素。用于前列腺癌诊断的前列腺成像的当前状态包括超声波、超声引导前列腺活检、磁共振成像 (MRI) 和核显像。这些模态是有益的，不过存在缺陷和限制。MRI 成本高并且不可移动。核闪烁成本高，提供低分辨率的平面图像，并且存在放射性示踪剂通过肾排出的问题。这两种模态都不可以常规使用。

[0007] 超声波并未可靠到足以单独用作诊断前列腺癌的模板。它存在两个问题。首先，在许多情况下，前列腺癌表现为等回声病变 (与周围组织类似的灰度值)，导致漏检率高 (图 10)。其次，当肿瘤明显时 (强回声或低回声) 时，不能肯定地认为它是恶性的还是良性的，因为在超声波检测中，许多其它非癌状态，比如前列腺萎缩、前列腺的炎症，以及良性肿瘤

在表观上看起来相似。为了确诊，必须对怀疑的病变进行活检。活检令人不舒服，并且出血可能导致并发症。由于病变检测较差，因此，即使当下的前列腺活检技术也会漏检约30%的前列腺癌。尽管探索了结合灰阶超声的彩色血流和能量多普勒的应用，但并不成功。于是，迫切需要一种易于移动、构建经济并且可广泛应用为前列腺癌的初筛和诊断工具的新的成像途径。

[0008] 图10表示确认为具有前列腺癌的前列腺的经直肠超声影像。图10显示具有多个确认的前列腺癌区域的患者的前列腺的灰阶表现（在箭头之内）。如图所示，整个前列腺表现为不均一，前列腺癌区不可分辨，因为从表现看来，前列腺癌与周围的前列腺组织相似。箭头尖对应于可在前列腺中见到的钙化。

[0009] Arnold的美国专利申请公开No.US 2009/0024038A1教导了一种包含光声刺激的声成像探头，但没有克服现有技术的所有上述缺陷。

发明内容

[0010] 于是，本发明的目的是提供一种改善前列腺癌诊断和疾病处理的光声（PA）成像技术。

[0011] 本发明的另一个目的是提供一种能够根据光声现象，实时获得前列腺的C扫描图像的低成本成像技术。

[0012] 本发明的又一个目的是提供一种能够根据光声现象和超声这两者来获得C扫描图像，以致所得到的图像被自动配准的低成本成像技术。

[0013] 本发明的再一个目的是提供其适用性并不局限于前列腺癌，相反可被扩展到其它器官的癌症检测，比如乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、甲状腺癌等等的低成本成像技术。

[0014] 为了实现上述和其它目的，本发明涉及一种结合C扫描和光声效应的成像技术。C扫描是在扫描表面的同时，对询问传感器的逐点信号变化进行数字化而产生的二维（2D）图像。传感器的x-y位置与信号变化同时被记录。计算机把逐点数据转换成适当的图像。

[0015] 光声效应是其中由用通常在近红外区（NIR）中的激光的低能量纳秒（ns）脉冲所照射的介质的吸收点或对象来产生声波的现象。短光脉冲的吸收导致局部加热和快速热膨胀，这产生热弹性应力波（超声波）。在被激光脉冲照射的三维（3D）组织体积中的各处瞬时并且同时地产生超声波。产生的超声波的频谱一般为1-20MHz。超声波以球面波的形式沿各个方向在组织中传播。这里将把这些波称为“PA信号”。

[0016] 在这种方法中，用激光刺激前列腺，产生由声透镜聚焦，并由特定的2D传感器阵列捕捉，随后作为C扫描被显示在计算机屏幕上的超声波（光声效应）。用激光刺激产生的超声波的振幅正比于在空间位置的组织成份的光学吸收。组织吸收的可变性导致C扫描图像对比度。例如，在近红外区中，血液中的光学吸收比前列腺组织高10-100倍。基于此，认为C扫描图像中源于前列腺癌的超声图将不同于源于前列腺的其它部分的超声图。因而其与传统的超声相比更为有利，因为它基于一种不同的对比度机制。它可被认为是一种混合成像技术，结合了用于成像的超声和用于对比度的光声效应。

[0017] PA成像中的关键任务是根据测量的PA信号数据确定激光吸收分布。多数现有技术速度慢（因为传感器逐点获得数据），计算密集（因为必须使用基于计算机的算法重构图

像), SNR 差, 并且开发和销售成本高。用光声刺激产生的声能的透镜聚焦将提高 SNR, 并且同时投射前列腺的重构的冠状平面图像 (C 扫描)。

[0018] 成像系统重量轻, 尺寸小从而可被移动。整个透镜和传感器组合件可装入能够经直肠使用的不大于 $1.5 \times 1 \times 1$ 英寸的胶囊中。外部所需的仅仅是低功率激光源和计算机监控器。

[0019] 在至少一个实施例中被称为“用于前列腺癌的 C 扫描光声成像 (CSPIP) 的低成本设备”的本发明的电能消耗很低, 因为不同于正在开发的其它现有方法, 透镜聚焦不需要任何电能。不同于其它方法, CSPIP 具有近于实时成像 (每秒 30 帧) 的潜能, 因为在能够显示图像之前, 其它方法需要一定的计算时间来进行图像重构。在 CSPIP 中, 透镜形成用专门设计的传感器, 以视频速率 (每秒 20-30 帧) 读出的聚焦图像。通过开发变焦声透镜, CSPIP 还提供前列腺的全三维成像的潜能, 所述变焦声透镜将能够实现全分辨率 z 轴图像编目以及实体重构。通过在计算机屏幕上实现前列腺结构的任意数目的视角, 这将提高早期检测的可能性。另外, 这有助于前列腺癌治疗计划和管理 (放射线疗法和近距离放射疗法放射性粒子植入)。

[0020] 本发明利用血液和前列腺组织之间在激光 NIR 吸收方面的高反差的潜力巨大。可充分确定前列腺癌的血管新生 (增生的肿瘤血管)。于是, 认为与经直肠超声 (TRUS) 相比, 我们将能够借助于 CSPIP 来更好地显现癌症及其大小, 因为 TRUS 仅仅基于癌症组织的回声。

[0021] 在检测血管新生方面, CSPIP 还被证明是独特的并且好于多普勒超声, 因为对于慢流速来说, 多普勒血流显像的检测灵敏度较差。在 CSPIP 中, 图像中的对比度取决于癌症组织中的血液浓度而不取决于血流速度; 于是, 预期具有更好的对比度, 和改进的前列腺癌描绘。

[0022] 总之, 我们提出的用于检测前列腺癌的 CSPIP 克服了现有的前列腺癌成像方法的许多不足。它是一种低成本, 可移动并且不基于回声的设备, 所述设备根据激光 NIR 刺激和随后的基于透镜的 PA 信号聚焦来工作。在 CSPIP 中, 在前列腺的光声刺激之后产生图像。与用于检测前列腺癌的常规超声诊断相比, 这种系统具有更好的对比分辨率。

[0023] 可以使用各种检测器阵列, 包括 1 维和 2 维阵列。

[0024] 本发明至少在时窗选通方面不同于引用的 Arnold 的美国专利申请。本发明使用时窗选通来选择来自特定深度的声信号, 从而提供 C 扫描。由于 Arnold 的美国专利申请不使用时窗选通, 因此不能产生 C 扫描。

附图说明

[0025] 下面参考附图, 详细说明本发明的优选实施例, 在附图中:

[0026] 图 1 是图解说明 C 扫描的原理的概念图;

[0027] 图 2 是 1 期实验的示图;

[0028] 图 3 是 2 期实验的示图;

[0029] 图 4 表示用 2mm 激光束照射的铅笔的一组 C 扫描光声图像;

[0030] 图 5A 表示基于透镜的 C 扫描光声成像的模型式概念证实;

[0031] 图 5B 表示在不同时窗中心的光声信号的 C 扫描平面切片;

- [0032] 图 5C 表示嵌入鸡胸组织中的铅笔的 C 扫描图像；
- [0033] 图 6 是按照第一优选实施例的探头的示图；
- [0034] 图 6A 和 6B 是图 6 的探头的变形的示图；
- [0035] 图 7 是按照第二优选实施例的系统的示图；
- [0036] 图 8 是按照第三优选实施例的系统的示图；
- [0037] 图 8A-8D 是按照第三优选实施例的第一变形的系统的示图；
- [0038] 图 8E 是按照第三优选实施例的第二变形的系统的示图；
- [0039] 图 9 是按照第四优选实施例的系统的示图；以及
- [0040] 图 10 是确认具有前列腺癌的前列腺的传统经直肠超声波扫描图。

具体实施方式

[0041] 下面参考附图，详细说明本发明的优选实施例，附图中，相同的附图标记表示相同的元件或步骤。

[0042] 图 1 表示借助超声传感器 102 的 C 扫描，在扫描平面 P_s 中超声波传感器 102 进行扫描，从而在被成像平面 P_1 中进行成像，以产生信号 S，根据所述信号 S，重构图像 I。根据声波的传播时间，能够确定反射体或散射体 R 的深度 z，因为声音的速度 c 已知。于是，如果记录在固定时间 $t_0 = 2z_0/c$ 的传感器信号振幅，并如图所示在 x-y 平面上逐点对其进行扫描，实质上可成像在深度 z_0 的被成像或物平面 P_1 。这被称为在深度 z_0 的 C 扫描平面图像。

[0043] 在每个像素的 PA 信号与入射激光通量和组织的吸收系数成正比。由于组织的吸收系数取决于激光波长，因此将进行实验以确定在 PA 图像中获得最佳对比度的最佳波长。要使用的激光波长将处在近红外区中。

[0044] 图 2 表示实验装置的示意图。新切除的 2-4mm 的前列腺组织切片被浸入盐水溶液中。经光缆 204 把固定波长 λ 的 10ns 激光脉冲传输为小光斑（直径约 100 微米）。

[0045] 按照美国国家标准协会 (ANSI)，人体皮肤的最大许可照射量为 100mJ/cm^2 。激光通量将始终保持低于该限度。焦距为 12mm 的 20MHz、直径 6mm 的圆盘式换能器被用作 PA 信号的传感器。换能器焦斑预期为 100 微米，与激光光斑重叠。预期该重叠区设定这些实验的空间分辨率。在计算机控制下，用步进马达沿 x-y 和 z 方向使该激光 - 换能器刚性组合件进行扫描。步长可从 10 微米到 50 微米不等。在每个像素位置，被时窗选通的高频 PA 超声信号将以 100MHz 被数字化并被保存，以便进一步处理。可用任何适当的技术来在处理器中，或者在处理器的控制下进行时窗选通。将利用适用于在每个像素位置处捕捉的信号的几种不同的数据提取方案来创建 PA 图像；它们包括 (i) 时窗中的峰值信号值，(ii) 时窗中的总能量，和 (iii) 在经其傅里叶变换得到的 PA 信号中的几个不同时间频率的振幅。这些 1 期实验将使得能够确定用于 PA 成像的最佳激光波长。

[0046] 2 期实验的目的是最后确定产生的初步声透镜和手持设备设计，和制造并测试其在体外产生前列腺的 C 扫描平面 PA 图像的能力。

[0047] 图 3 是说明创新的 PA 成像方案，和 2 期实验的装置的概念图。考虑在时间 $t = 0$ 照射物体的纳秒激光束。假设存在分别在平面 A 和 B 中的两个点吸收体。图中表示了从这些点发散的 PA 瞬时波前。想法是用声透镜系统 306 聚焦这些 PA 瞬时波前，与用于光学成像的光波的光学聚焦非常类似。恰当设计的透镜将把来自平面 A 中的点和平面 B 中的点的

波前分别聚焦到平面 A* 中的点和平面 B* 中的点。

[0048] 位于平面 A* 中的传感器能够将该能量捕捉为聚焦的图像。超声波在组织中传播 1cm 用时约 6.5 微秒。已表明 PA 瞬时时间信号的持续时间一般为 1 微秒以下。于是，通过对总信号进行时窗选通，我们能够放弃或者使来自与选择的聚焦平面相隔大于 1.5mm 的平面的信号减到最少。这里假定来自平面 A 中的所有点的信号到达平面 A* 中的焦点，其到达时间将在所选择的时窗宽度之内。首先由于时窗的缘故，其次由于信号能量在碰巧不是其对应共轭像平面的传感器平面上空间扩展的缘故，来自所有其它平面的信号将被区分。

[0049] 下面说明上述概念的检测。图 5A 表示检测装置。用直径 1.5mm 的水听器扫描像平面。C 扫描图像平面为 10×25 像素。物体为用直径 2mm 的激光束照射的 0.2mm 铅笔。激光生成波长 1064nm 的脉冲，脉宽 10ns。点物体位于与透镜相隔物距 (OD) 的位置。透镜的焦距为 27.5mm。水听器位于与透镜相隔像距 (ID) 的像平面中。使用声反射体来模拟前列腺探头的第一实施例。

[0050] 图 5B 表示单一的 PA 信号和为 C 扫描选择的几个时窗。图中还表示了在不同时窗中心的 C 扫描平面切片。图 4 表示具有固定 $OD = 55\text{mm}$ 和不同 ID 的点源的 C 扫描图像。这表明对焦距 27.5mm 的透镜来说，清晰图像位于与 55mm 的 OD 对应的 55mm 的 ID 处。图 5C 描述嵌入鸡胸组织中的铅笔的 C 扫描图像。

[0051] 将进行进一步的透镜设计和制造。将利用人体模型和前列腺组织，进行对所制造的透镜的体外测试。PA 信号的感测将利用直径 0.1mm 的水听器进行。将利用 100 微米的像素分辨率，逐点在像平面中扫描水听器的尖端。透镜像差，景深，面内空间分辨率，和 C 扫描平面之间的分辨率，包括信噪比是将要测试的质量度量。根据初步研究，预期所提出的成像系统的面内分辨率和 C 扫描平面之间的分辨率将为 250 微米或者更好。

[0052] CSPIP 成像系统的一个重要子组件是具有 100×100 微米像素大小和 100–200 微米间距的 2 维超声传感器阵列。对于近于实时的处理来说，需要进行像素上 (on-pixel) 集成电路设计。目前不存在现成的技术。目前，互补金属氧化物半导体 (CMOS) 技术似乎是可运用的最佳平台，因为它能够用专用集成电路 (ASIC) 实现像素上 (on-pixel) 处理，批量生产成本低，功耗低，并且正在经历快速发展。该项目将着眼于芯片设计上的创新方法，其中以满足以前面各阶段所提出的要求的方式，把信号感测结合到 CMOS 工艺中。诸如 PZT 或 PVDF 之类的压电材料将被作为感测层设置在 CMOS 之上。借助压电效应，进行每个像素处的 PA 信号的感测，其中压电效应生成与 PA 信号成正比的电荷。关于有效像素处理的 CMOS 技术能够汇集可选择时窗内的电荷，转换成电压，并放大所述电压。随后用现有的照相机技术，以视频速率逐个像素地读出所述电压。研究工作预期以压电传感器设计，及将其结合到 CMOS 技术中为中心。

[0053] 按照本发明的系统能够把光源、声透镜和传感器组件结合到可用于体外和体内检测的壳装组合件中。激光刺激模块、透镜系统和超声传感器将被装在适合于经直肠插入以对前列腺癌瘤成像的胶囊中。胶囊的大小约为 $1.5 \times 1 \times 1$ 英寸。在被装满的情况下，胶囊的重量约为 12–14 盎司。

[0054] 用由包埋在低吸收系数背景材料中的高吸收系数材料（如墨汁或抗凝血的动物血）制做的点目标和线目标来构成人体模型。目的是绘出在透镜前面的 3 维空间中的各个点的 CSPIP 系统的点扩散函数。第二个目的是确定系统信号灵敏度和信噪比 (SNR)。将对

传感器的线性度和图像对比度进行评估。最后,在进行用来确定 PA 成像系统对前列腺癌诊断的功效的病理学研究之前,对切离的前列腺进行 3 维成像。将使用前列腺癌的动物模型以进行测试。狗被注入将在 15-40 天内产生赘生物的犬传染性生殖道肉瘤细胞株。TRUS 和我们的样机 PA 成像设备 CSPIP 将经直肠用于成像、比较和评估。

[0055] 现在说明探头的第一优选实施例。图 6 中表示成 600 的第一优选实施例是经直肠前列腺探头。用于探头构成的组件包括:声透镜 306, 声反射体 608, 声学窗口 610, 声传播介质 612, 光缆 614, 准直器 616, 扩束器 618, 光学反射镜 620, 光学窗口 622, 2 维传感器 102, 空气 626, 探头主体 628, 和平面波发生器 630。光缆与激光源(未示出)连通, 激光源可以是光电二极管或者任何其它适当的源。

[0056] 设计并制备简单的双凹透镜,用作声透镜。材料被选择为密度为 $1.19\text{g}/\text{cm}^3$ 的丙烯酸树脂。声音在丙烯酸树脂介质中的速度为 $2.75\text{mm}/\mu\text{s}$, 声阻抗约为 3.26MRayl 。其它优良的声透镜用候选材料包括 RTV 硅橡胶(密度: $1.49\text{g}/\text{cm}^3$, 速度: $0.92\text{mm}/\mu\text{s}$ 和声阻抗: 1.37MRayl)和琼脂糖水凝胶(声音的速度: $1.32\text{mm}/\mu\text{s}$, 声阻抗: 1.57MRayl)。双凹透镜将以由物平面-透镜距离和透镜-像平面距离所决定的放大倍率,把来自物平面(组织)的波前会聚到像平面(传感器)上。透镜具有 27.5mm 的焦距和 25mm 的直径,对应的 f 值为 1.1。透镜被设计成当物平面-透镜距离和对应的透镜-像平面距离为 55mm ,从而所得到的放大倍率为 1 时,产生最佳的图像。

[0057] 由于其优良的声学性能,不锈钢被用作声反射体。与水的声阻抗相比不锈钢具有相当高的 46MRayl 的声阻抗。声音通过不锈钢介质的速度为 $5.79\text{mm}/\mu\text{s}$ 。不锈钢的密度为 $7.89\text{g}/\text{cm}^3$ 。声反射体的厚度为 0.254mm 。

[0058] 低密度聚乙烯材料被测试和用作声学窗口材料。其具有 2.12MRayl 的声阻抗和 $0.92\text{g}/\text{cm}^3$ 的密度。声音以 $1.85\text{mm}/\mu\text{s}$ 的速度传播通过该材料。该窗口的厚度为 0.793mm ,导致约 82.8% 的声信号的透射。可用作声学窗口的其它材料是水凝胶和 TPX(聚甲基戊烯)。水凝胶-琼脂糖凝胶样本具有 1.57MRayl 的声阻抗,非常接近于水的声阻抗。声音在这些材料中的纵向速度约为 $1.32\text{mm}/\mu\text{s}$ 。通常称为 TPX 的聚甲基戊烯是另一种优良的材料,在可见光谱中具有 91% 的透明度,密度为 $0.83\text{g}/\text{cm}^3$ 。声音在 TPX 中的速度为 $2.22\text{mm}/\mu\text{s}$ 。

[0059] 水被用作超声波传播介质。超声波在水中的衰减为 1.65Np/m , 声音的速度为 $1.497\text{mm}/\mu\text{s}$, 接近于声音在生物组织中的速度。水具有 1.494MRayl 的声阻抗以及 $0.998\text{gm}/\text{cm}^3$ 的密度。矿物油也可作为水的替代物用于此用途。由于水的衰减系数小于矿物油的衰减系数(2.15Np/m),因此相比于矿物油优先选择水。声音在矿物油中的速度为 $1.44\text{mm}/\mu\text{s}$ 。矿物油具有 1.19MRayl 的声阻抗和 $0.825\text{g}/\text{cm}^3$ 的密度。在设计中设置进水/出水阀 632,以便于常规维护。可酌情使用声阻抗接近于 1MRayl 的任何适当的声传播介质。

[0060] 类似于常规的超声成像,这种透镜技术也可用于聚焦反射的超声信号。因此,除了 PA 成像之外,增加用于超声脉冲回声 C 扫描的输入超声源(平面波发生器),从而使设备具有双成像模态。

[0061] 激光源是频率在 500nm 到 1100nm 范围内的可调谐宽带激光器,脉宽一般为 10ns ,脉冲重复频率为 $1\text{-}10\text{Hz}$ 。激光脉冲经高质量的光缆传送。在光缆-准直器组合件的输出端的激光束腰一般为 2mm ,强度低于 $100\text{mJ}/\text{cm}^2$ 。用光学透镜控制光束发散性。用激光反射镜

使该光束成一定角度,以致从光学窗口出来的激光束以掠射角到达探头的外表面。

[0062] 探头具有在 0.75 到 1.25 英寸之间的直径,长度约为 5 英寸。当被插入直肠时,使声学窗口朝向前列腺对准。在声学耦合凝胶的帮助下,在前列腺中产生的 PA 超声波将通过声学窗口,被引导到声反射体。这种反射体片由与水相比具有很高的声阻抗材料的不锈钢制成。声学腔和光学腔分离,并且被密封。声学腔包含声阻抗接近于 1MRayl 的任何适当的声传播介质,比如水,作为声传播介质。这种设备将借助 2 维传感器提供与前列腺的整个长度和宽度上的厚度小于 1mm(通常在 700–900 微米的范围内)的组织相对应的 C 扫描图像。

[0063] FC 连接的高功率传送光缆被用于传送来自于外部激光源的脉冲高功率激光束。它以纯硅芯和粘接的硬塑料包层为特征。光纤具有 0.37 的数值孔径,该数值孔径允许更高的光耦合效率。光纤的芯径为 $600 \mu\text{m}$,包层直径为 $630 \mu\text{m}$ 。光纤能够承受的最大功率密度为 100KW/cm^2 。该光纤适用于 500nm 到 1100nm 的波长范围。

[0064] FC 连接的光纤准直器被用于对来自光纤的发散输出激光束进行准直。准直器的数值孔径为 0.25,光束发散全角为 0.048° , $1/e^2$ 输出光束直径为 2mm。它具有 11mm 的焦距。

[0065] 取决于发散准直光束的应用,将圆柱形和球形平凹透镜用作扩束器。圆柱形透镜对组织提供比球形透镜高 4 倍的激光照射。透镜具有 -15mm 的焦距,该焦距便于在约 1cm 的宽度内照射组织体积。圆柱形透镜的大小为 $10\text{mm} \times 12\text{mm}$,通光孔径大于表面尺寸的 90%。球形透镜具有 12.7mm 的直径,通光孔径大于其直径的 90%。

[0066] 直径 12.7mm,厚度 6mm 的激光反射镜被用于把由光学透镜产生的发散光束反射到组织上。对 10ns 脉冲来说,它具有 5J/cm^2 的高损伤阈值。在通光孔径大于直径的 80% 的情况下,该反射镜的反射率大于 99.7%。

[0067] 尺寸为 $35\text{mm} \times 15\text{mm}$,厚度 3mm 的 BK71/4 波激光窗口被用作允许光传播到组织上的光学窗口。

[0068] 将设计和制造具有能够实时提供 C 扫描图像的像素上 (on-pixel) 处理能力的二维 PZT 传感器阵列。传感器的频率带宽为 2 到 15MHz。该传感器将提供厚度范围为 700–900 微米的切片的 C 扫描图像。在传感器后面,将采用专用集成电路来读取每个像素处的电压,放大所述电压,把放大后的电压从模拟格式转换成数字格式,并读出到显示器上。

[0069] 在从光学窗口中射出之前,允许激光束传播通过空气。这还确保传感器的后端电子器件与水隔离(或者用任意其它的声传播介质)。

[0070] 探头主体由称为 watershed XC11122 的材料制成。其性质与传统的工程塑料(包括 ABS 和 PBT)酷似。探头的大小主要取决于应用。在前列腺的情况下,它被设计成侧射探头(side-fire probe),在例如乳腺、皮肤、甲状腺或经阴道成像的应用的情况下,它被设计成端射探头(end-fire probe)或其变形。

[0071] 5MHz 标称中心频率的高带宽超声换能器被用作平面波发生器,平面波发生器的电阻抗将与常规的超声脉冲发生器(pulsar)/接收器完全匹配。换能器将具有低的 Q 因数(由空气支撑地进入 PMMA),并且完美地与探头的柱状表面相符合。该平面波发生器的典型厚度为 110 微米(双层),具有 30–100 欧姆的低的电阻抗。该平面波发生器将用环氧树脂或转移胶粘剂粘接到声学窗口材料上,从而被使用。

[0072] 下面参考图 6A 和 6B,说明第一优选实施例的变形。在图 6A 和 6B 中被表示成 600' 的变形只使用超声,而不是使用超声和光声效应这两者,并且除了省略掉只与光声效应相

关的元件以及任何这里所说明的差异之外,与前面说明的探头 600 类似地构成该变形。设备 600' 将使前列腺癌的确检更容易并产生 C 扫描多平面图像。为了实现超声脉冲回声 C 扫描成像,增加了输入超声源(平面波发生器),同时借助于声透镜,实时地发生对每个平面的聚焦。

[0073] 探头将具有 0.75 到 1 英寸之间的直径,长度约 5 英寸。当被插入直肠时,使声学窗口朝向前列腺对准。在声学耦合凝胶的帮助下,从前列腺反射的超声波将通过声学窗口,被引导到声反射体。这种反射体片由与水相比具有很高的声阻抗材料的不锈钢制成。由于与矿物油相比水的超声衰减系数较低,因此使用水作为声传播介质。可以使用声阻抗接近于 1MRayl 的任何适当的声传播介质。该设备将提供前列腺的 C 扫描多平面图像。

[0074] 在图 7 中被表示成 700 的另一个优选实施例可被用于体外评估前列腺癌(或者任何其它器官的癌症)。除了下面所述之外,与第一优选实施例类似地构成所述另一个优选实施例。

[0075] 当病理学家拿到新切离的带有癌症的样本时,他们并不确定癌症的确切位置。为了确定癌症的位置,标本将被切片,并用肉眼直观检查。如果存在任何异常,将通过组织病理学程序检查该标本。该设备将使通过手术切除的例如前列腺的组织中的癌症的检测更容易,从而帮助病理学家查找癌症的位置。通过计算前列腺内的所有焦点(因为前列腺是多焦点的),该设备提供癌症的深度和位置。该程序节省大量的时间,有助于前列腺癌的恰当分期。该设备不仅可用于前列腺,而且可以用于检测已被提交给病理学家评估的身体的任何其它器官,比如卵巢、睾丸、子宫、肾脏等中的癌症。该设备将提供与前列腺的整个长度和宽度上的厚度小于 1mm(通常在 700-900 微米范围内)的组织相对应的 C 扫描图像。

[0076] 标本 Sp 通常放置在水溶液 734 中,以确保组织和介质之间的最大声学匹配。可替代地使用声阻抗接近于 1M Rayl 的任何适当的声传播介质。在检查过程中,使声学窗口朝向前列腺对准。在声学耦合凝胶 733 和声学窗口 735 的帮助下,在前列腺中产生的 PA 超声波将进入声学窗口,并借助声透镜聚焦到传感器上。在探头内注满用作为声传播介质的水(或者所提及的其它声传播介质)。扫描光学器件 736 允许对样本进行光扫描。

[0077] 在图 8 中表示成 800 的第三优选实施例可被用于乳腺成像。除下面所述之外,与第一和第二优选实施例类似地构成第三优选实施例。

[0078] 乳腺癌是全球范围内女性中最高发的癌症。尽管目前使用诸如乳房 X 线照相术,超声成像和活检之类的技术检测和诊断乳腺癌,但这些技术都存在缺陷,包括漏检率高,使用致电离辐射以及患者感到不适。

[0079] 第三优选实施例产生以连续横断面的形式描述整个乳腺的 C 扫描平面图像。在声透镜的帮助下,实时地发生每个平面的聚焦。透镜将大到足以使从整个乳腺体积产生的光声信号朝向接收器传播。乳腺固定器 837 固定乳腺 Br。

[0080] 第三优选实施例的第一变形在图 8A-8D 中被表示成 800'。所述第一变形只使用光声效应,并且除了省略平面波发生器和在此描述的任何变化之外,可以与按照第三优选实施例的系统 800 类似地构成所述第一变形。

[0081] 该设备将使乳腺癌的确检更容易,并产生乳腺的 C 扫描多平面图像。该设备包括能够嵌入病床中的工作台。它具有在顶部的开口(滑动门 846),从而允许需要被成像的乳腺的自由悬垂。在检查期间,将只有一个乳腺(左侧或右侧)被挤压板挤压,而需要被成像

的另一个乳腺将被允许伸出所设置的开口。探头将具有 3 到 5 英寸之间的直径，长度约为 3 英寸，它包括向内弯曲以确保乳腺表面和探头内的声传播介质（声阻抗接近于 1M Rayl 的任何适当的声传播介质，比如水）之间的匹配的声学窗口。由声透镜、水和传感器组成的探头将被安装到平移台上，该平移台能够根据要被成像的一侧来从左向右地水平移动。另外，为整个平台提供垂直平移运动，以确保在开始检查之前探头与乳腺接触。

[0082] 在声透镜的帮助下，实时地发生每个平面的聚焦。透镜将大到足以使从整个乳腺体积产生的光声信号朝向传感器传播。激光源将是频率在 500nm 到 1100nm 范围内的可调谐宽带激光器，脉宽一般为 10ns，脉冲重复频率为 1-10Hz。激光脉冲经一束高质量的光缆传送。在光缆的输出端的激光束腰一般为 2mm，强度低于 100mJ/cm²。光缆被排列成圆形并且在乳腺周围被配置成环状。光缆终止于复合透镜扩束器，其中复合透镜扩束器能够来回移动以便实现对乳腺的可控照射。

[0083] 激光束从各个方向照射乳腺，以致整个乳腺将成为光声信号源。在声学耦合凝胶的帮助下，在乳腺中产生的光声波通过声学窗口，被声透镜聚焦到传感器上，从而产生 C 扫描图像。水被用作声传播介质。可替代地使用声阻抗接近于 1M Rayl 的任何适当的声传播介质。该设备将借助 2 维传感器提供与乳腺的整个长度和宽度上的厚度小于 1mm（通常在 700-900 微米范围内）的组织相对应的 C 扫描图像。

[0084] 声透镜将以由物平面 - 透镜距离和透镜 - 像平面距离所决定的放大倍率，把来自物平面（组织）的波前会聚到像平面（传感器）上。当物平面 - 透镜距离和对应的透镜 - 像平面距离是两倍于透镜焦距的距离，从而所得到的放大倍率为 1 时，透镜产生最佳的图像。透镜大到足以保证来自整个乳腺的声信号被传感器接收。

[0085] 这种情况下的声学窗口 610' 的形状将是凹形，以确保乳腺和探头内的声传播介质（声阻抗接近于 1M Rayl 的任何适当的声传播介质，比如水）之间的最大声学匹配，以使信噪比达到最大。

[0086] 一组高功率传送光缆将被用于传送来自于外部激光源的脉冲高功率激光束。它以纯硅芯和粘接的硬塑料包层为特征。光纤具有较大的数值孔径，该数值孔径允许更高的光耦合效率。光纤的芯径一般为 600 μ m，包层直径为 630 μ m。光纤能够承受的最大功率密度为 100KW/cm²。这些光纤适用于 500nm 到 1100nm 的波长范围。

[0087] 圆柱形和球形平凹透镜被用作扩束器 618'，以发散从光纤出射的光束。类似于照相机变焦透镜，这些透镜还允许聚焦。取决于期望的待成像区域，借助这些透镜控制被光照射到的区域。圆柱形透镜对组织提供比球形透镜高 4 倍的激光照射。透镜具有 -15mm 的焦距，该焦距便于在约 1cm 的宽度内照射组织体积。透镜的通光孔径大于表面尺寸的 90%。

[0088] 脉冲重复频率一般为 10Hz，脉宽为 10ns 的高能宽带可调谐脉冲激光源 840 将被用作产生期望尺寸的激光束的外部激光源。照射能量将小于由 ANSI 136.1 标准针对人体组织设定的最大允许照射限度。通过倍频器与 Nd:YAG 激光器耦合的 Ti: 蓝宝石激光器将提供适合于光声成像的宽范围波长。

[0089] 在设计中配备有两个平移台。第一个平移台 842 用来与由光缆构成的圆环形状一起垂直移动声透镜 - 传感器结构，以根据乳腺的位置进行调整。第二个平移台 844 用来（与透镜和由光缆构成的圆环形状一起）水平移动检测器结构，以容纳可通过滑动门 846 进入的左乳腺或右乳腺。

[0090] 在图 8E 中被表示成 800" 的第三优选实施例的第二变形用于乳腺超声诊断。除了省略仅仅涉及光声效应的元件以及在此描述的任何不同之外,可以与第三优选实施例 800 类似地构成所述第二变形。

[0091] 设备 800" 将使乳腺癌的确检更容易,并产生乳腺的 C 扫描多平面图像。输入超声源(平面波发生器)被用于超声脉冲回声 C 扫描成像。在声透镜的帮助下,实时地发生每个平面的聚焦。透镜将大到足以聚焦从整个乳腺体积反射从而朝向接收器传播的超声信号。乳腺在检查期间被挤压并通过所述设备产生乳腺的整个体积上的 C 扫描图像。使包括声学窗口、声透镜和 2 维传感器的探头从下方与透声挤压板接触。

[0092] 探头将具有在 3 到 5 英寸之间的直径,长度约 3 英寸。在声学耦合凝胶的帮助下,当平面波发生器产生超声波时,超声波被乳腺反射,向后传播通过声学窗口,并在声透镜的帮助下聚焦到像平面(2 维传感器)上。水被用作声传播介质。可替代地使用声阻抗接近于 1M Rayl 的任何适当的声传播介质。该设备将借助 2 维传感器提供与乳腺的整个长度和宽度上的厚度小于 1mm(通常在 700-900 微米的范围内)的组织相对应的 C 扫描图像。

[0093] 在图 9 中表示成 900 的第四优选实施例是经阴道的光声和超声 C 扫描探头。除了下面所描述的之外,与第一到第三优选实施例类似地构成第四优选实施例。

[0094] 在光声窗口 938 中,使用允许光束和超声波这两者都具有最小传输损耗的适当材料。

[0095] 为了诊断某些种类的不孕,骨盆疼痛,异常出血和月经问题的原因,使用经阴道超声诊断。经阴道超声诊断通常被用于显示子宫的内膜。尽管该检测可揭示某些状况,比如骨盆感染,或者监测怀孕期间胎儿的生长,但在检测卵巢囊肿,卵巢瘤和子宫、阴道和其它骨盆结构的癌症方面,经阴道超声诊断存在伪阳性结果的问题。

[0096] 第四优选实施例产生以连续横断面的形式描述整个子宫或卵巢的 C 扫描平面图像。在声透镜的帮助下,实时地发生每个平面的聚焦。

[0097] 在光声窗口的帮助下,使探头的尖端既透光又透声。通过两根光缆的光传送确保更多的区域被光照射,从而使得从更大的区域产生光声信号。

[0098] 探头将具有在 0.75 到 1 英寸之间的直径,长度约 5 英寸。当被插入阴道时,使光声窗口朝向子宫对准。在声学耦合凝胶的帮助下,在组织中产生的 PA 超声波将通过声学窗口,并借助于声透镜被聚焦到传感器上。

[0099] 尽管上面详细说明了优选实施例,但研究了本公开的本领域技术人员易于认识到在本发明的范围内,可实现其它实施例。例如,数值例子是例证性的,而不是对本发明的限制,具体材料的列举同样如此。另外,其它实施例能够便于检测和诊断与淋巴结、肝脏、胆囊、胰腺、甲状腺和皮肤相关的病变和肿瘤。实际上,本发明可适用于任何医疗或兽医学成像,或者甚至适用于非生物成像。此外,尽管作为声传播介质公开了水,但可以替代地使用具有适当声阻抗和其它性质的任何其它声传播介质。因而本发明应仅由随附权利要求书的限定来构成。

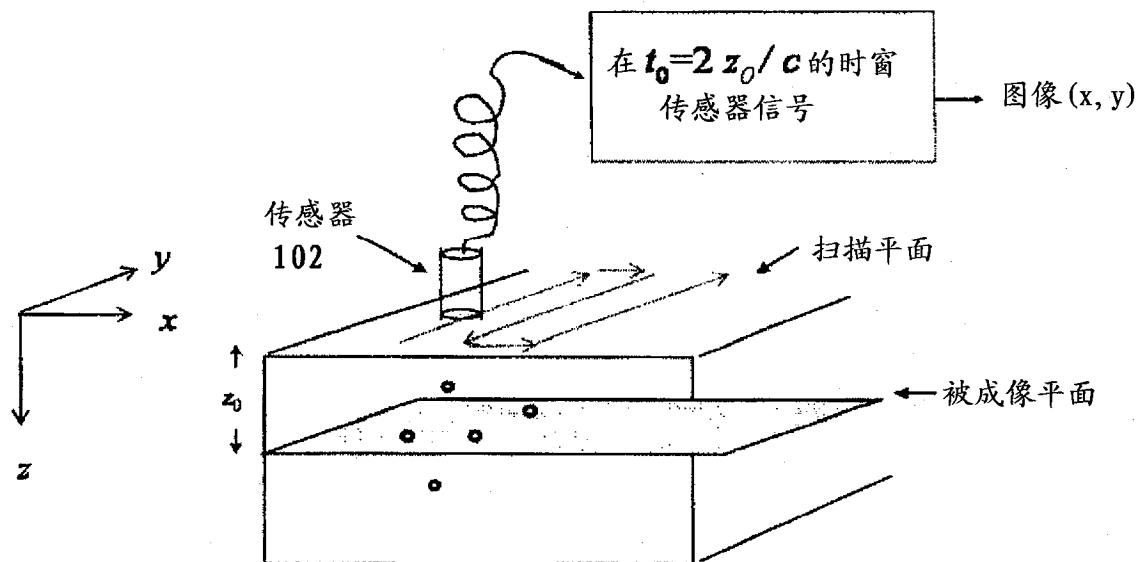


图 1

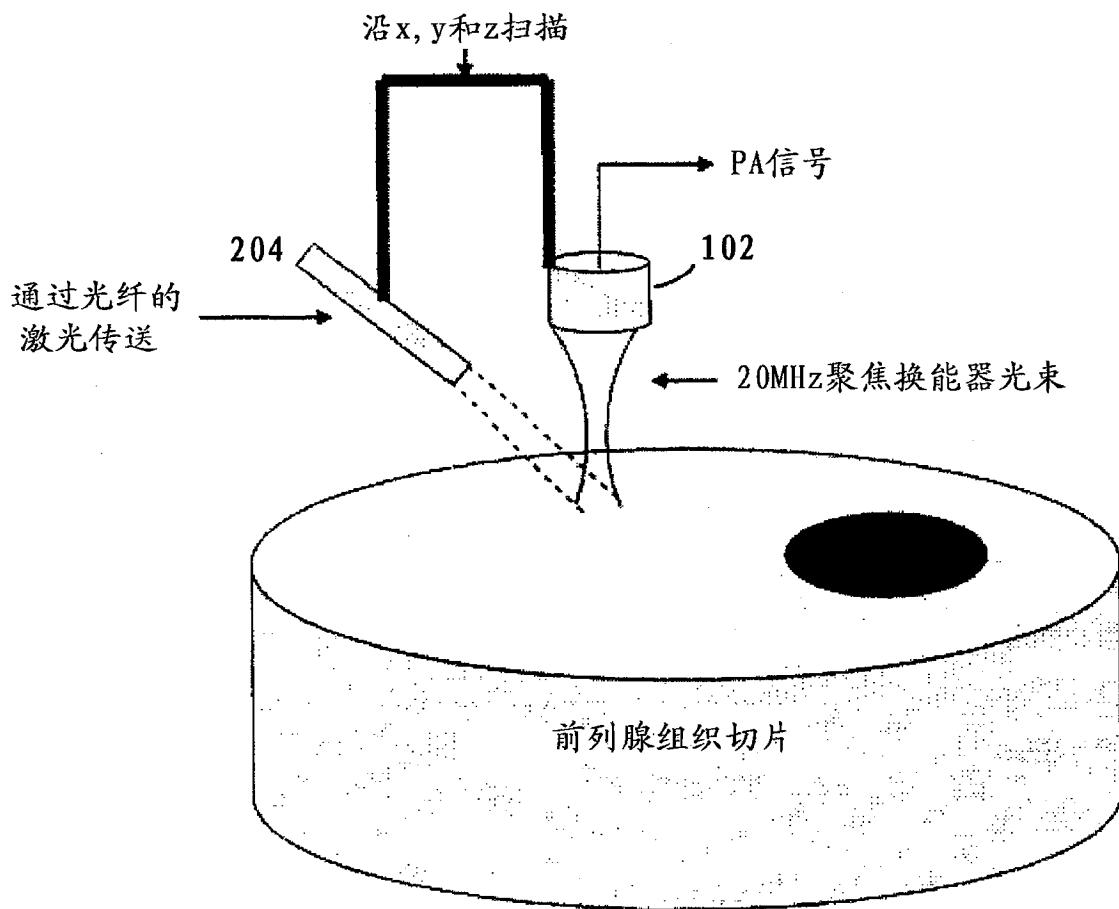


图 2

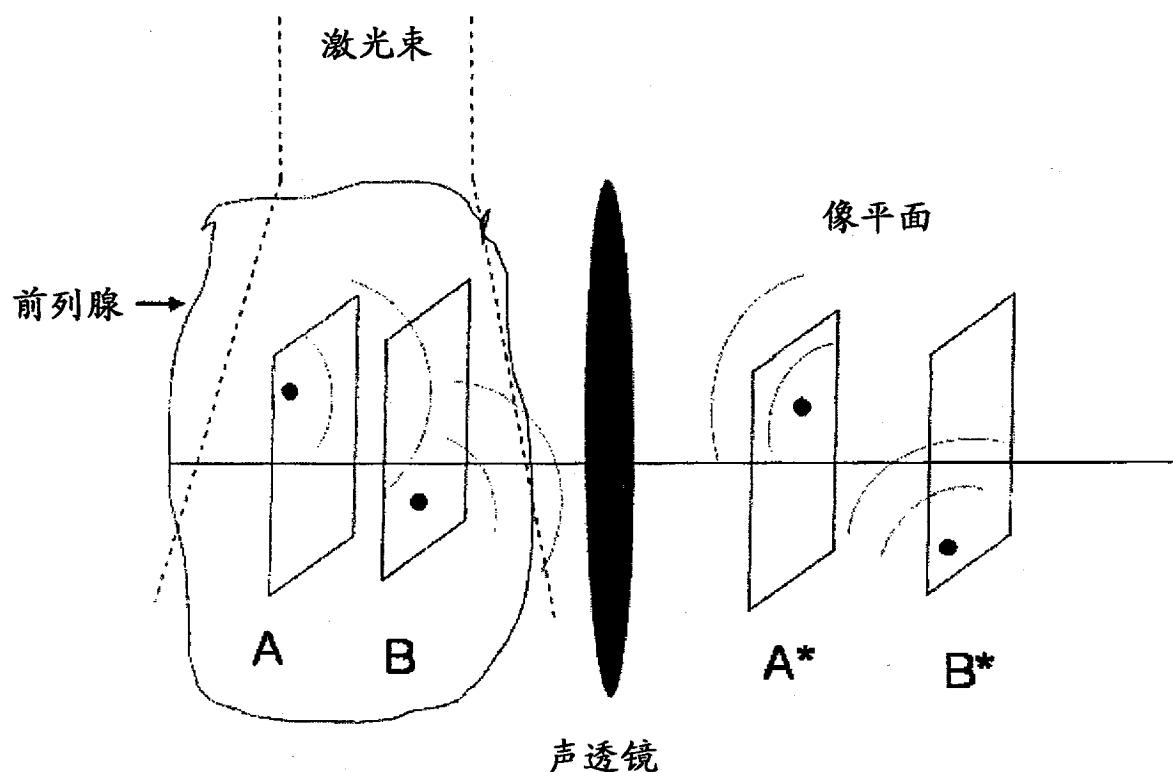


图 3

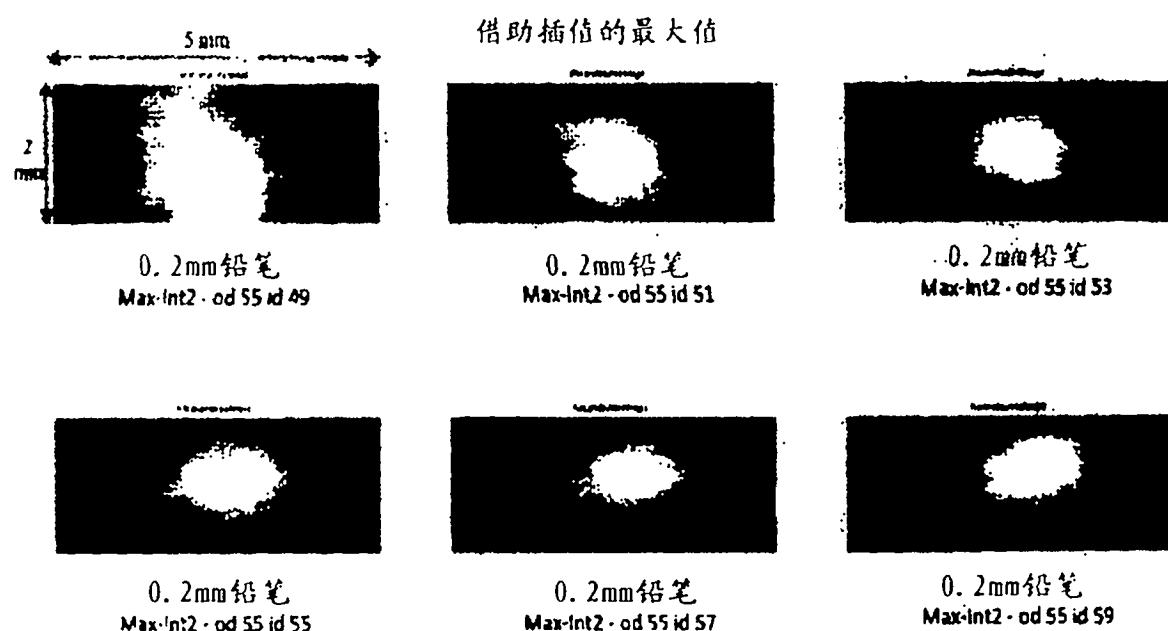
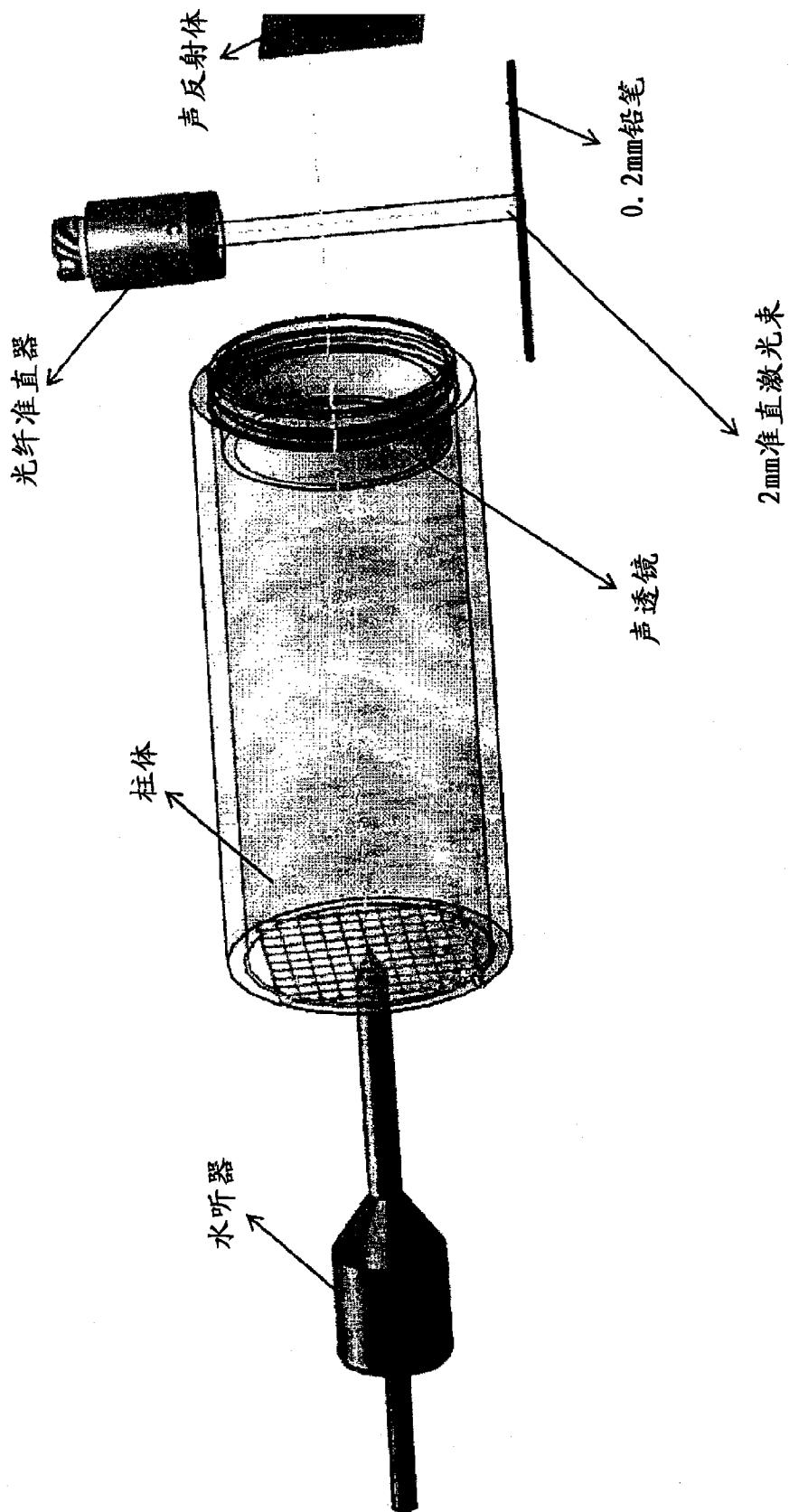


图 4 :用 2mm 激光束照射的铅笔的 C 扫描图像



基于透镜的C扫描PA成像的模型式概念设置证实

图 5A :

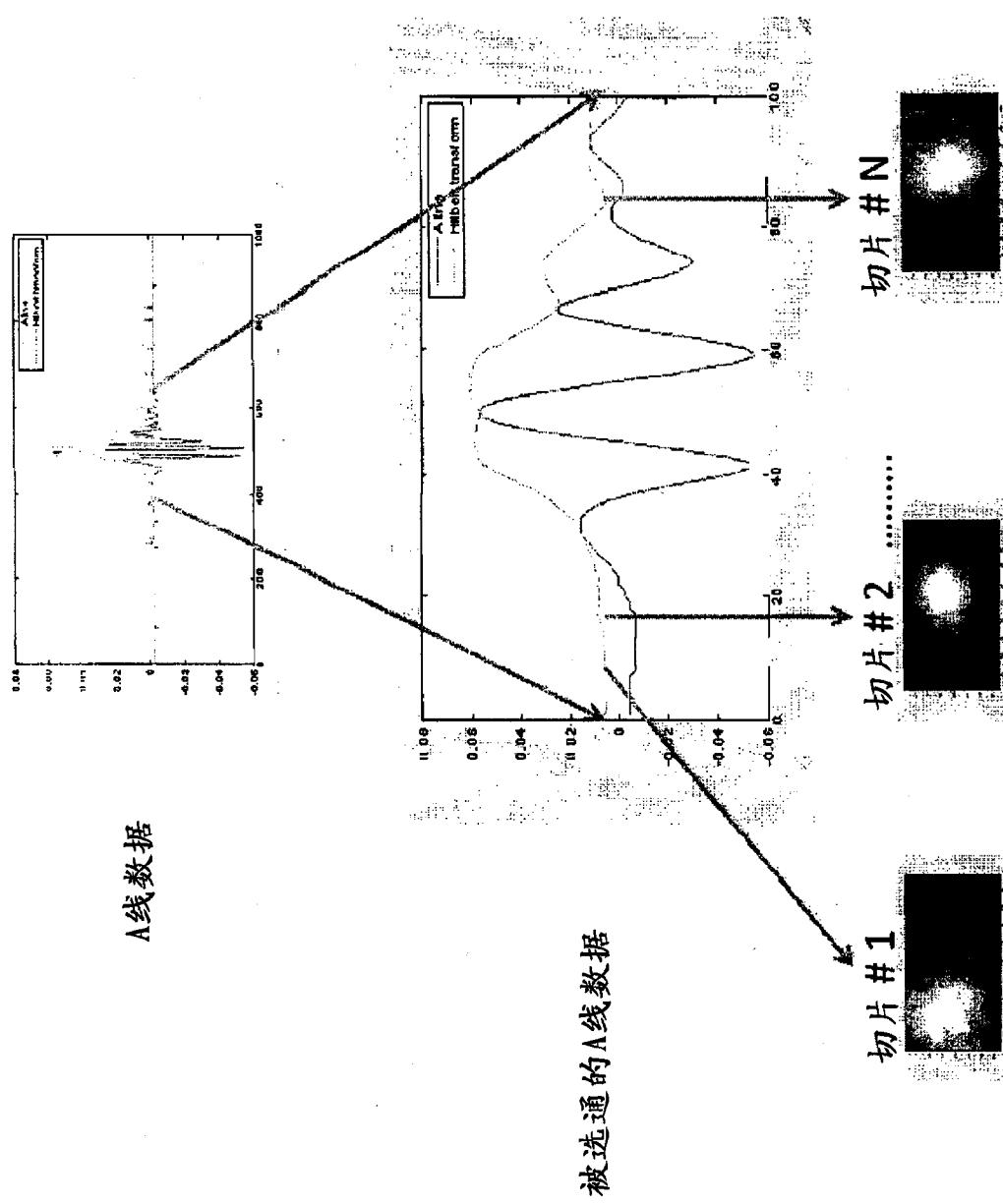


图 5B :

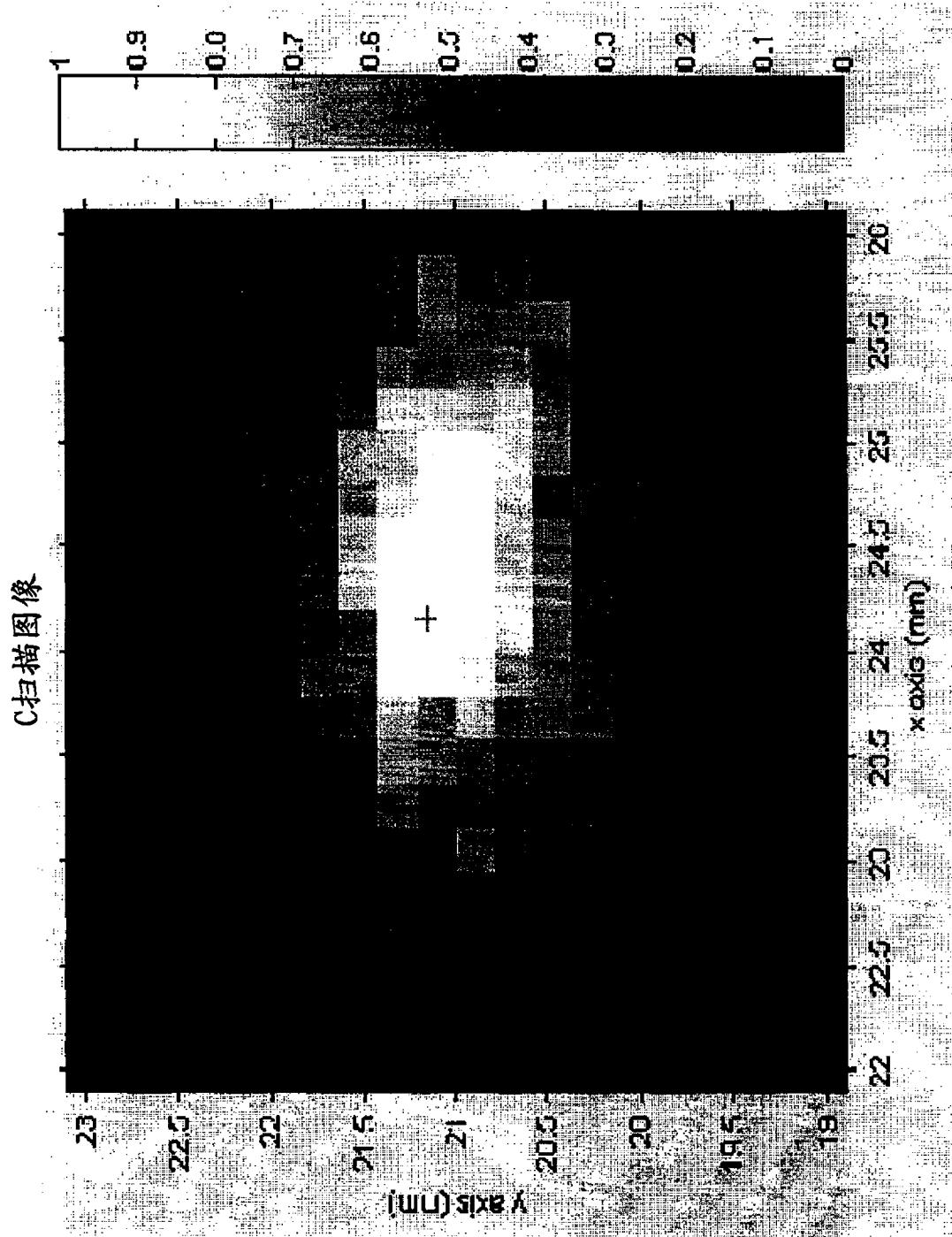


图 5C :

前列腺光声和超声探头

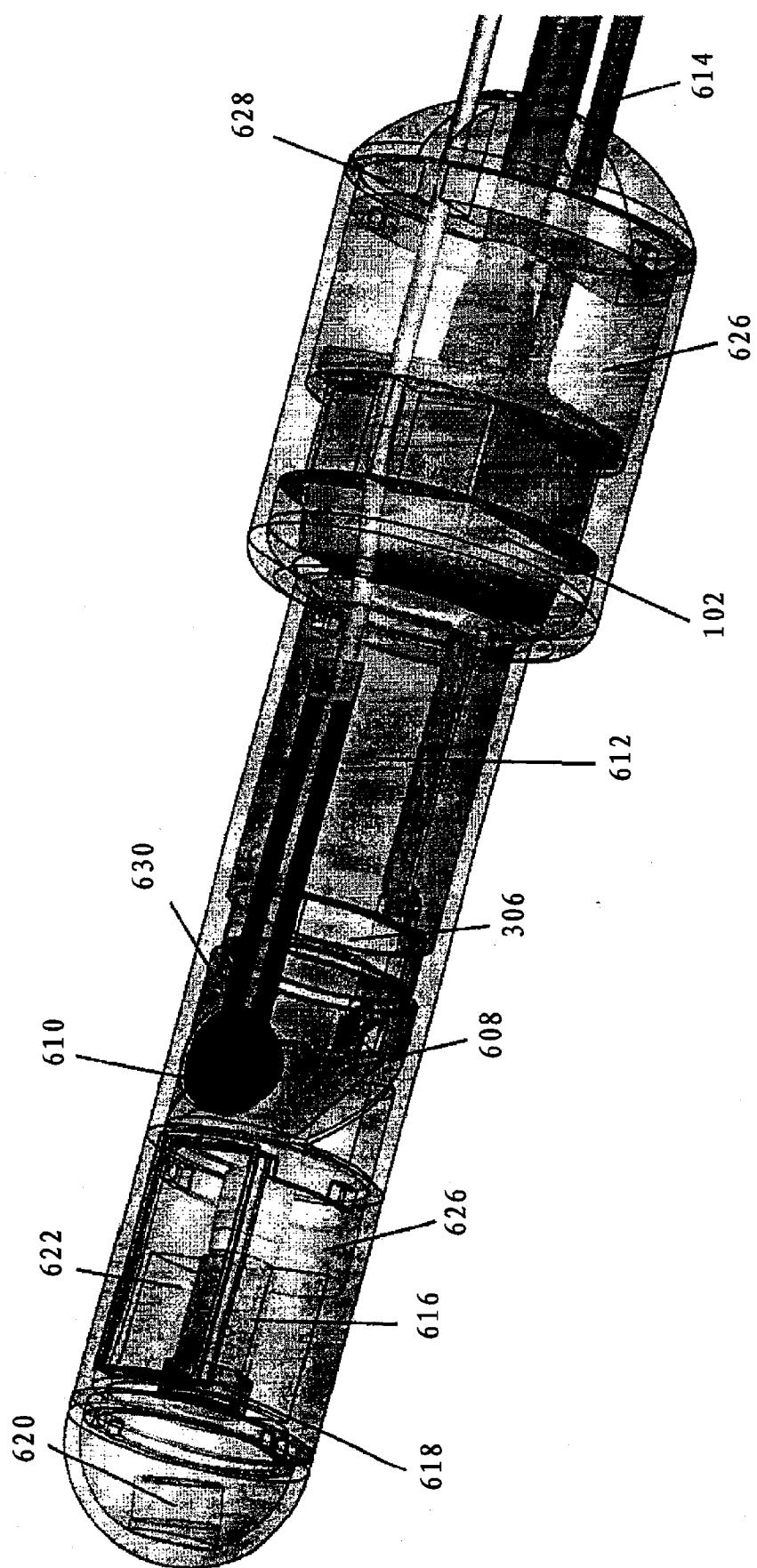


图 6

前列腺超声C扫描探头

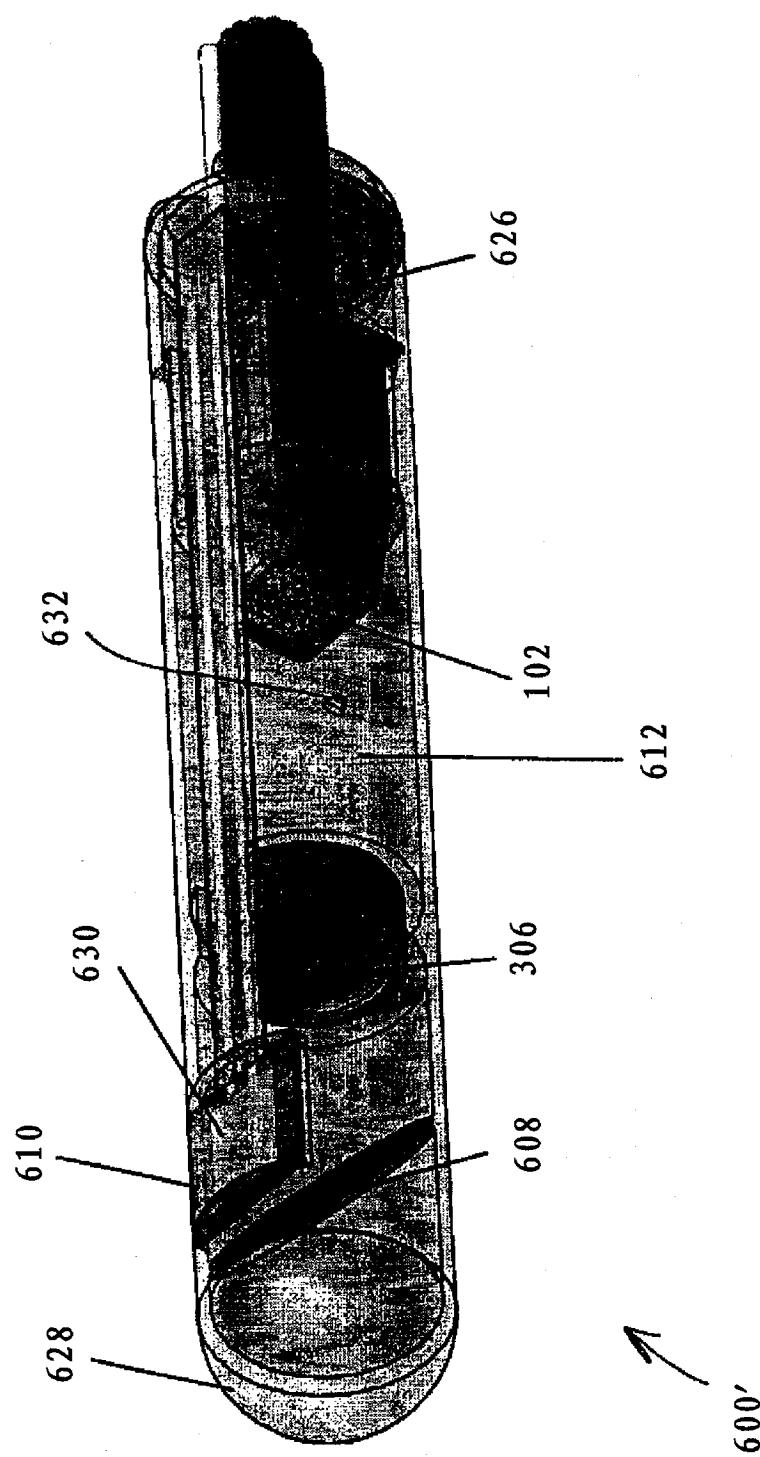


图 6A

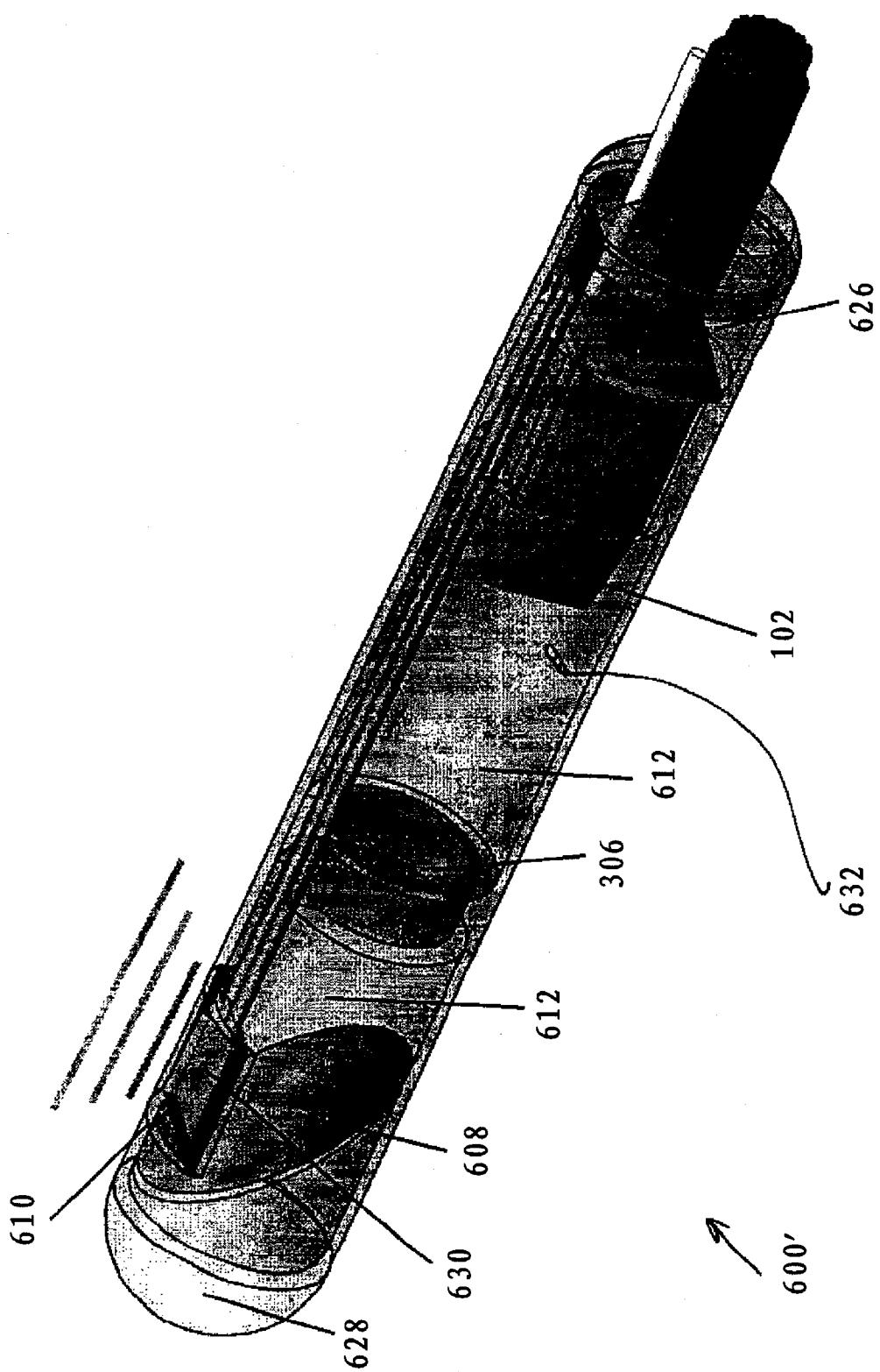


图 6B

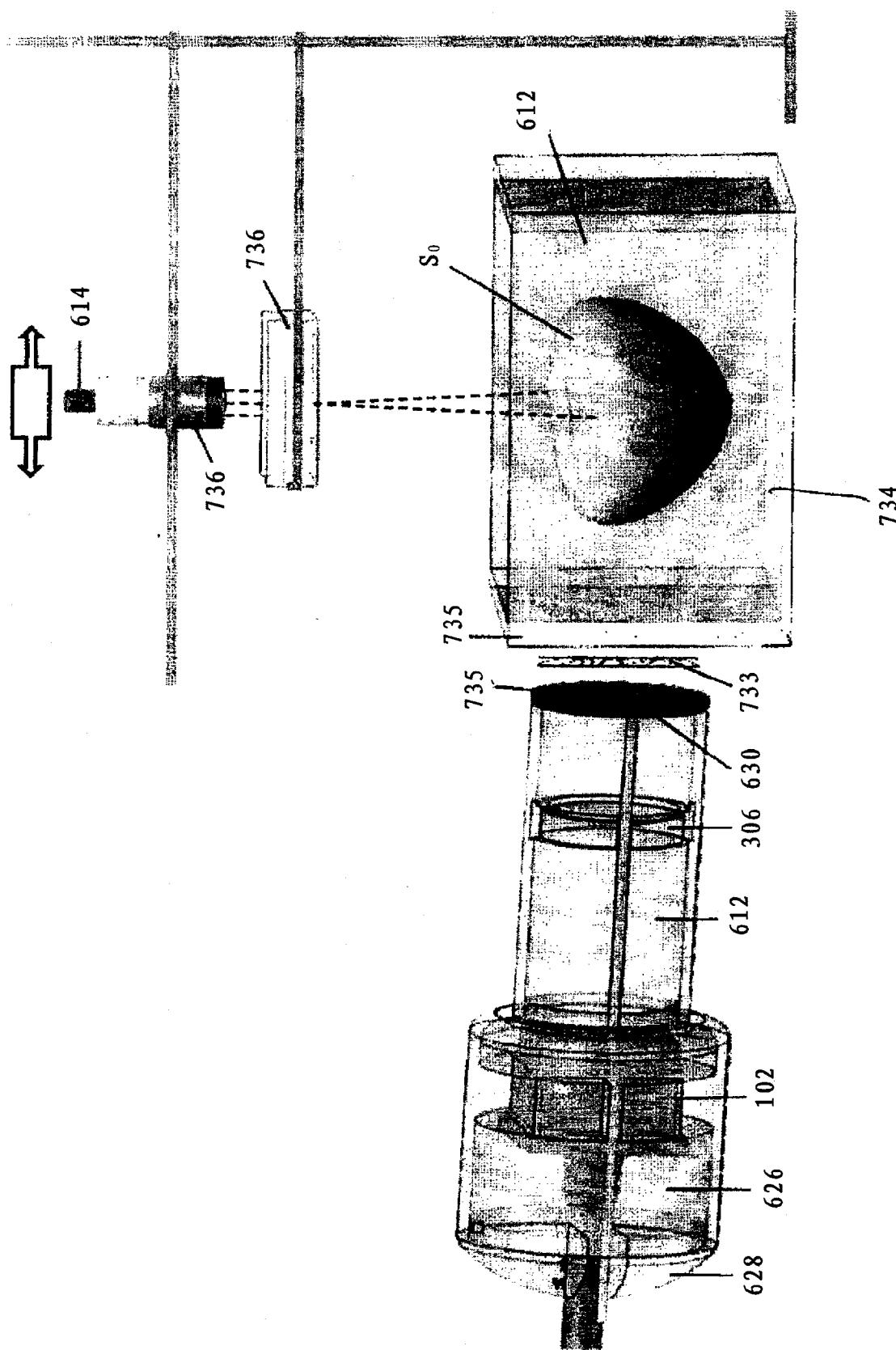


图 7

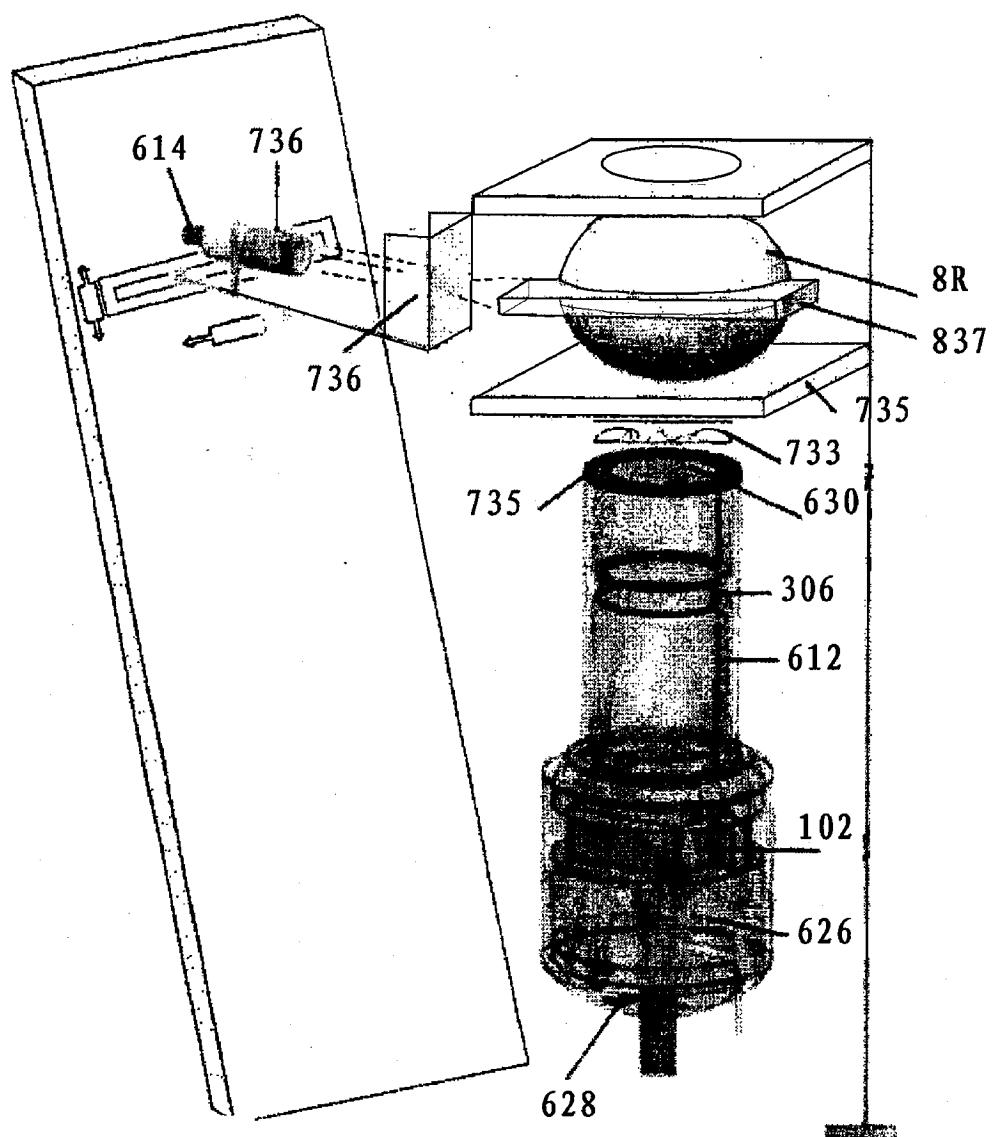


图 8

乳腺光声C扫描探头设计#2

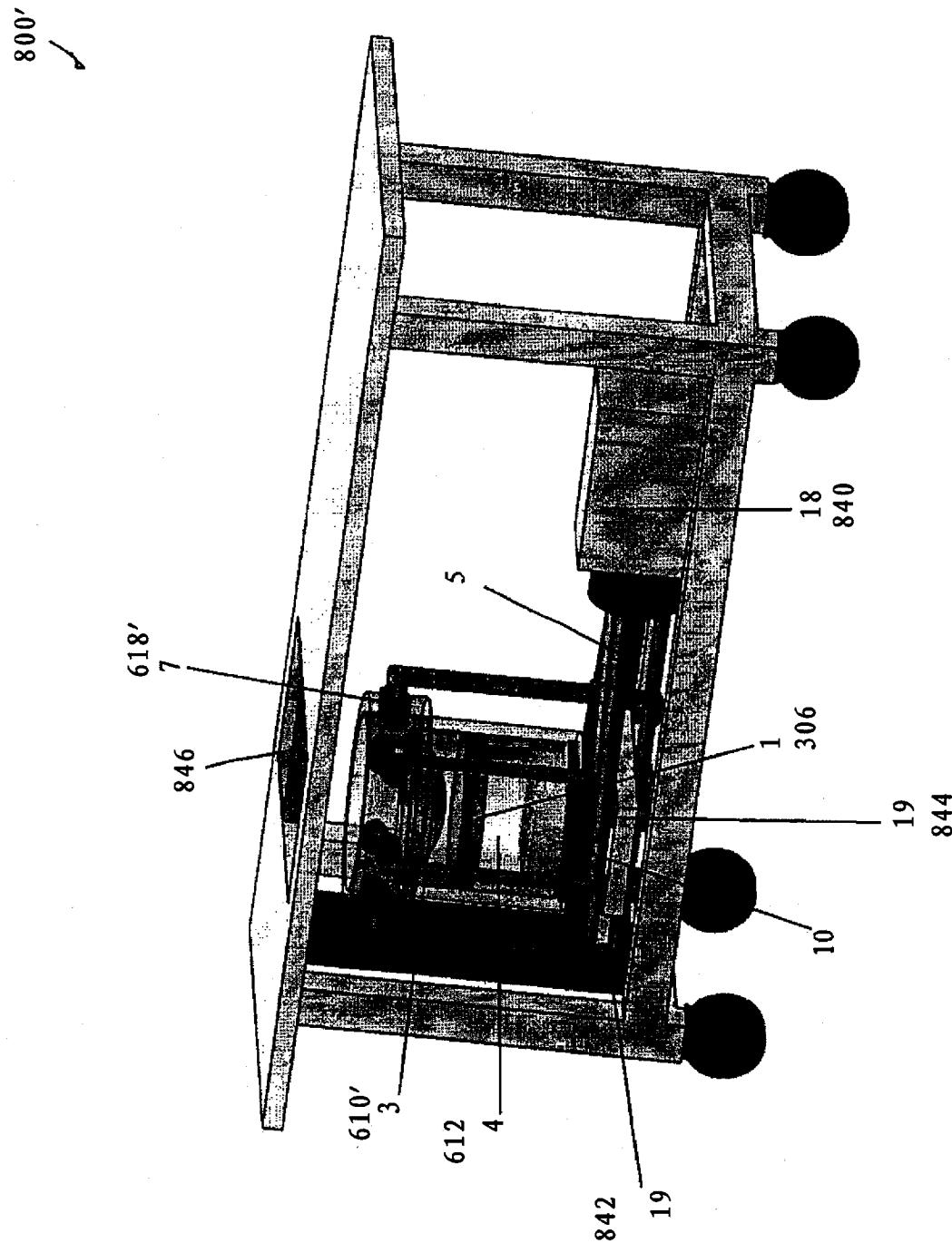


图 8A

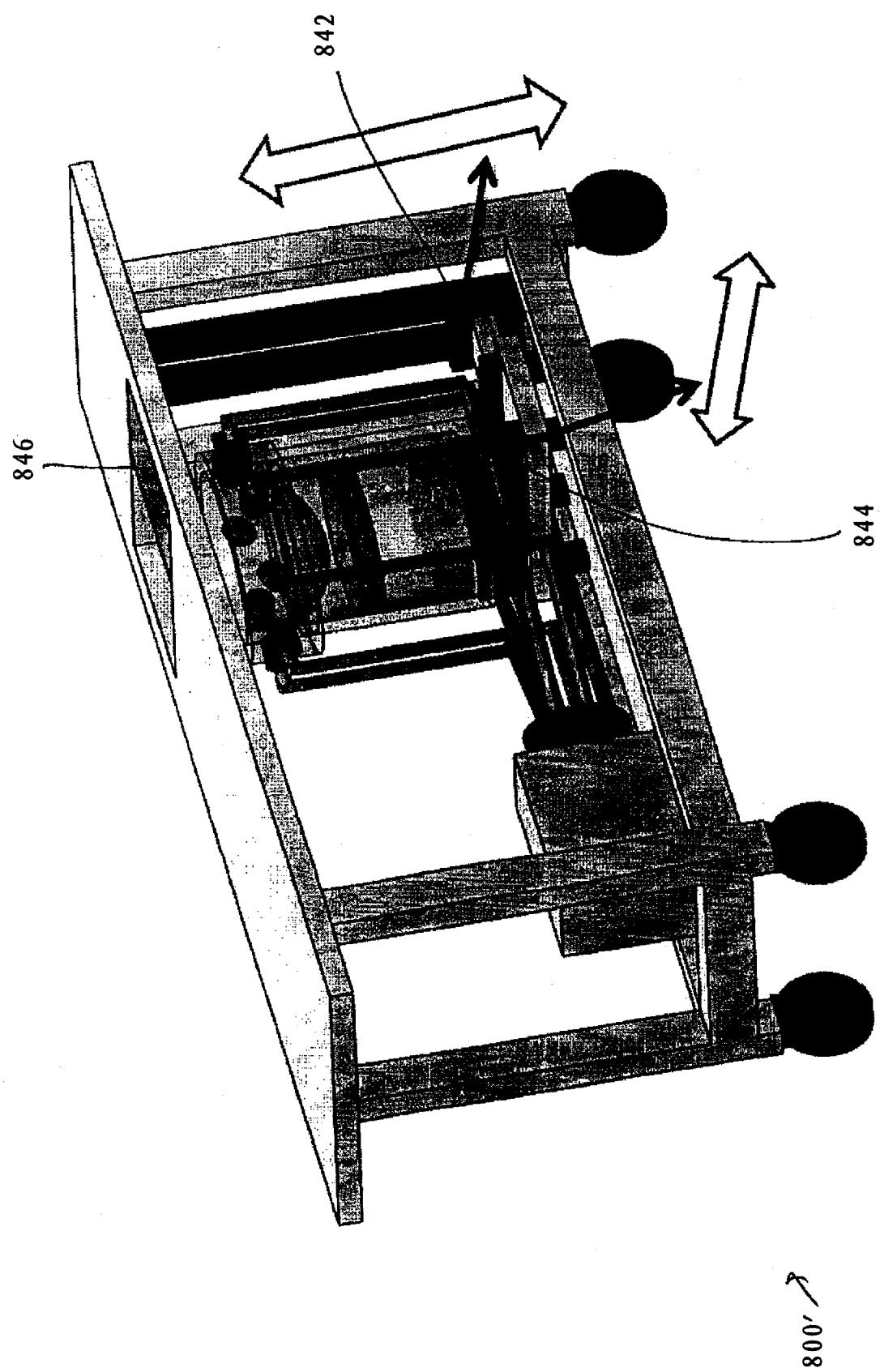


图 8B

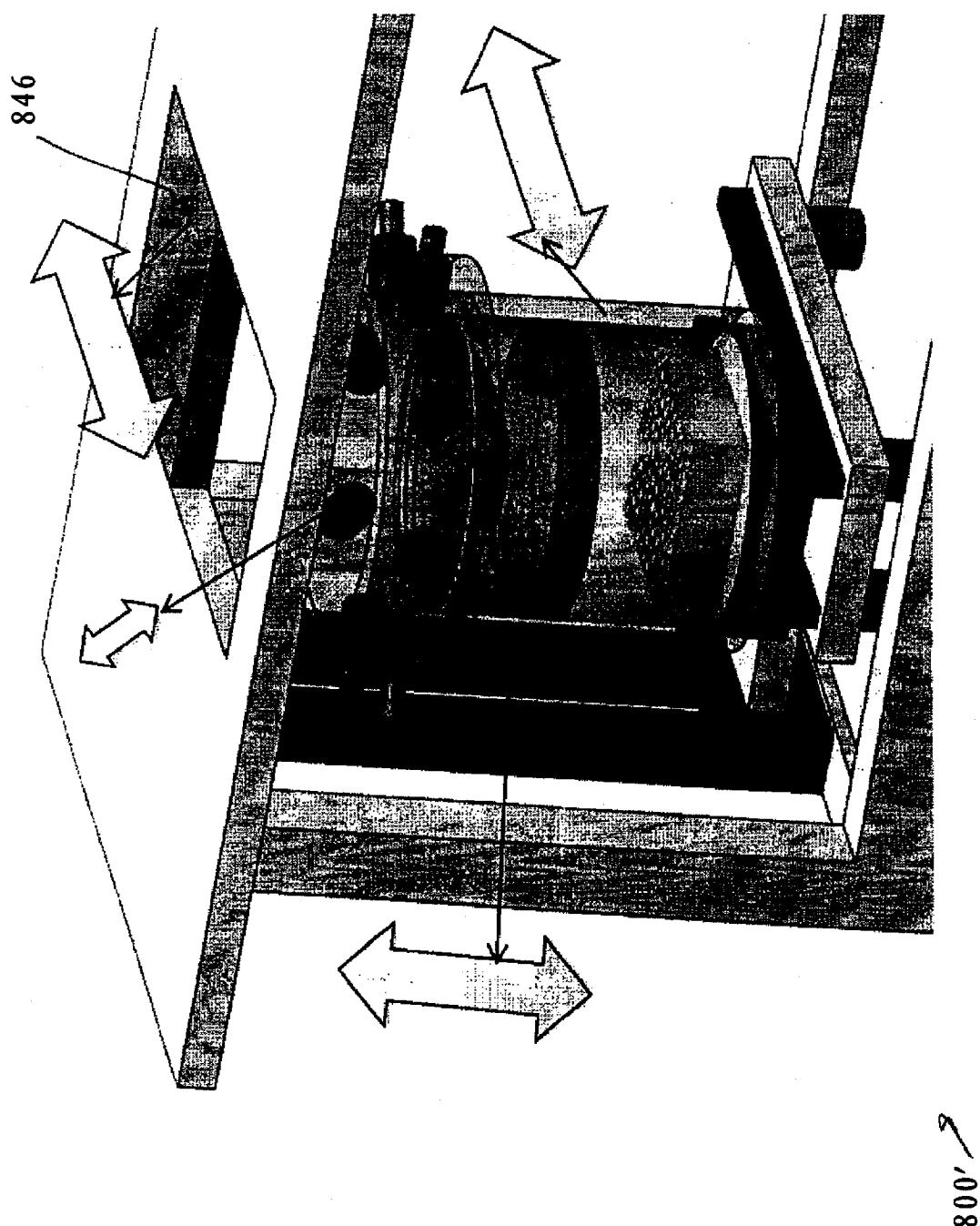


图 8C

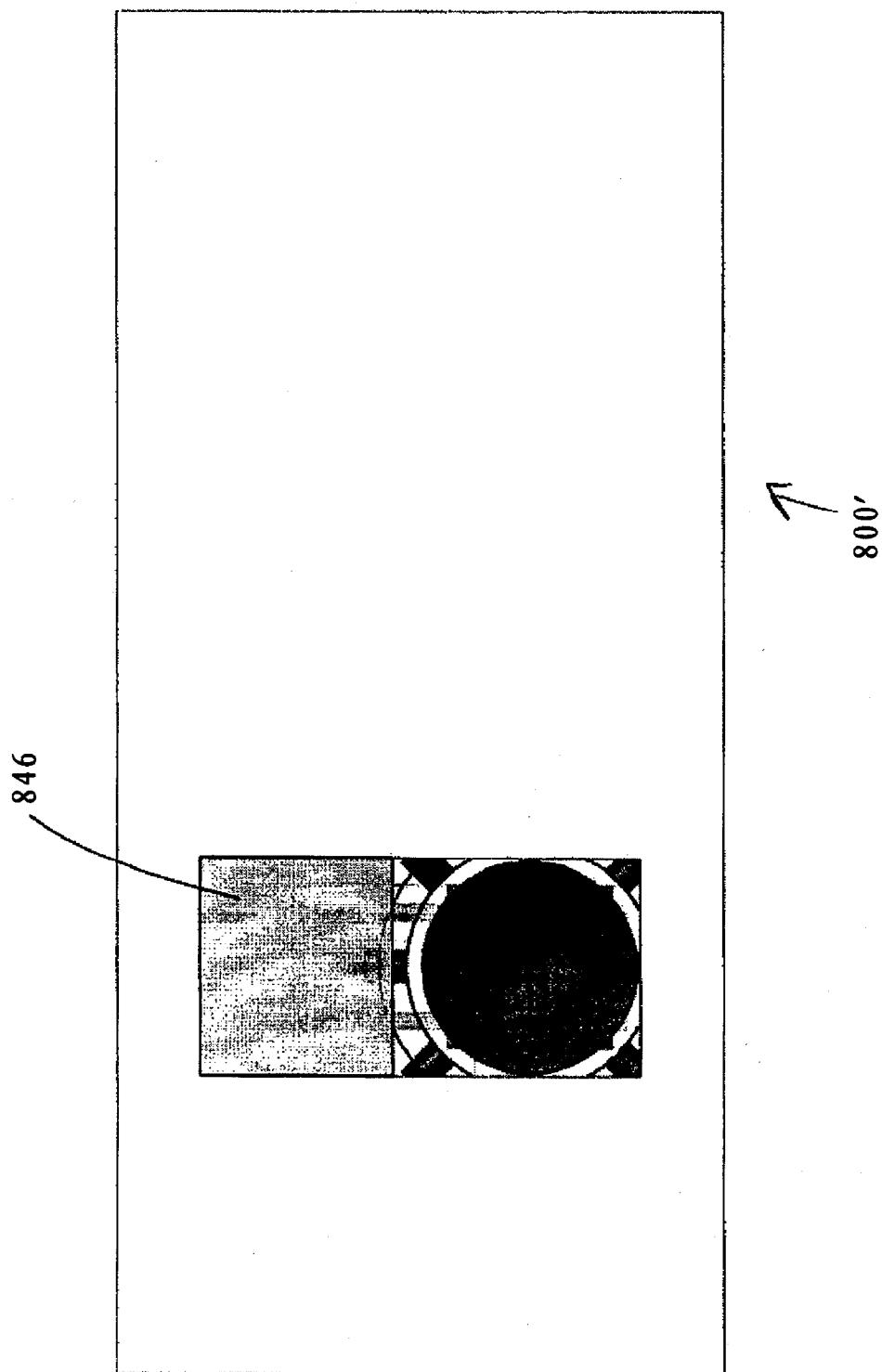


图 8D

乳腺超声C扫描成像探头

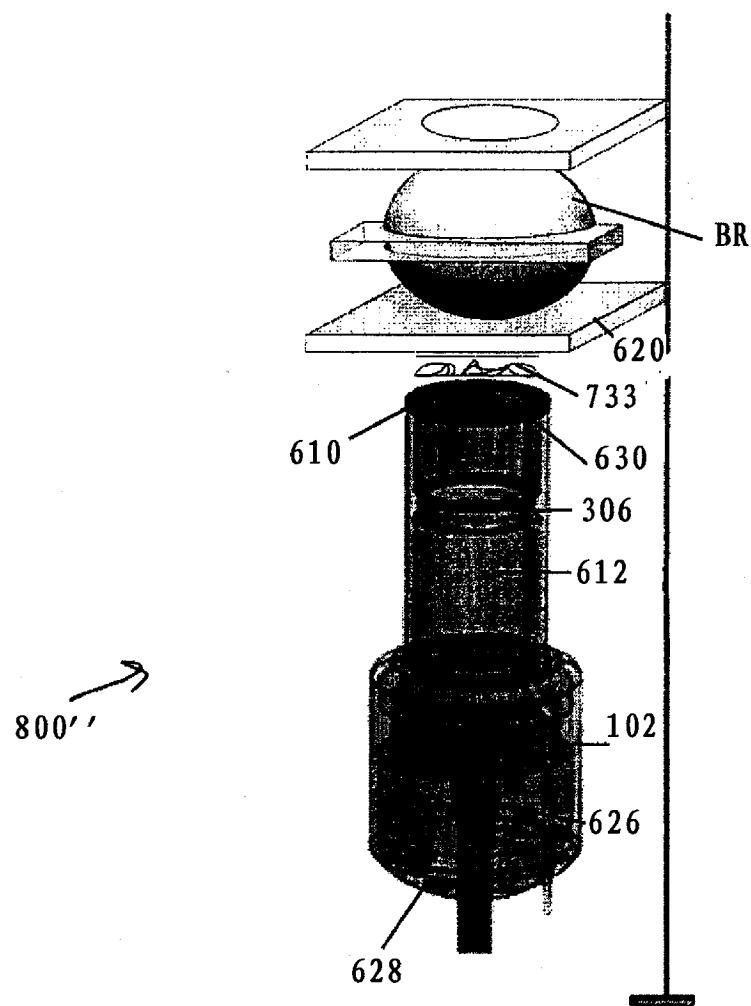


图 8E

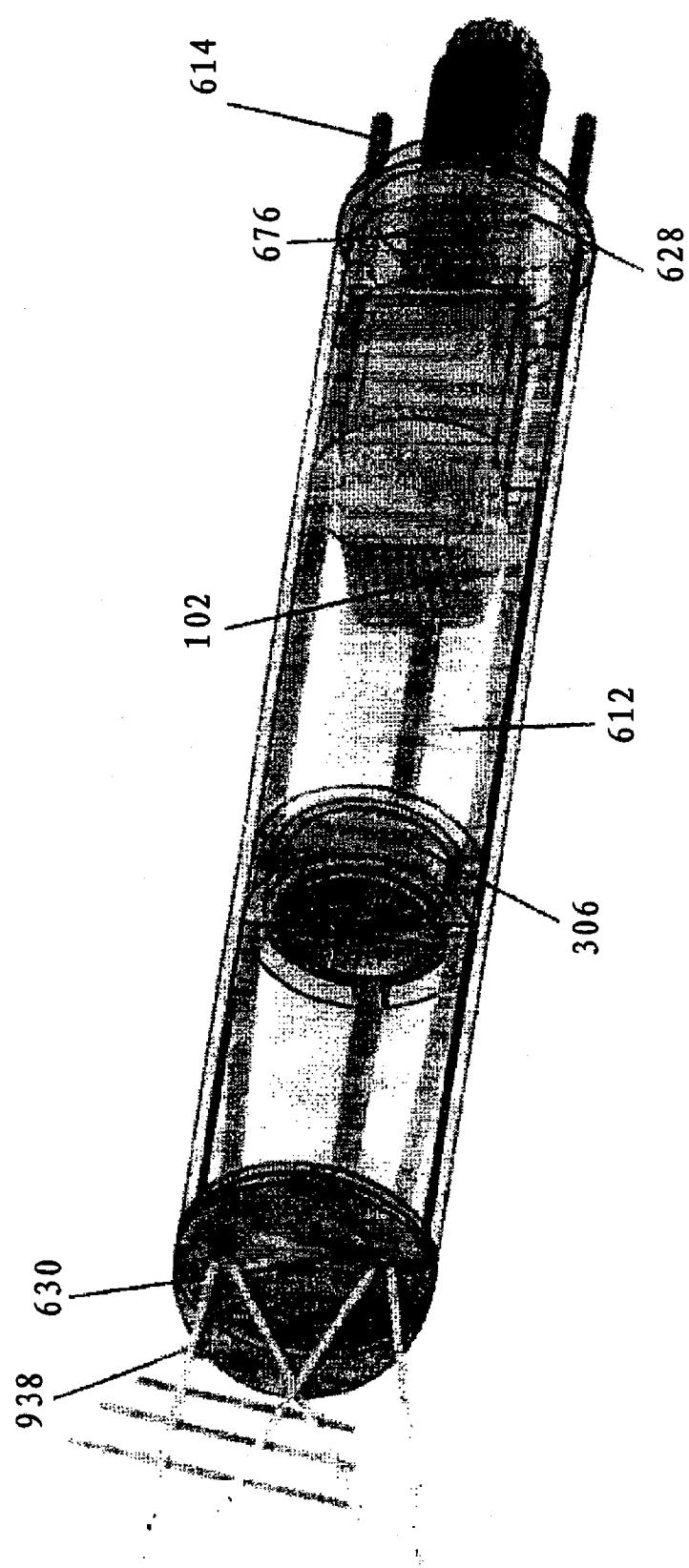


图 9

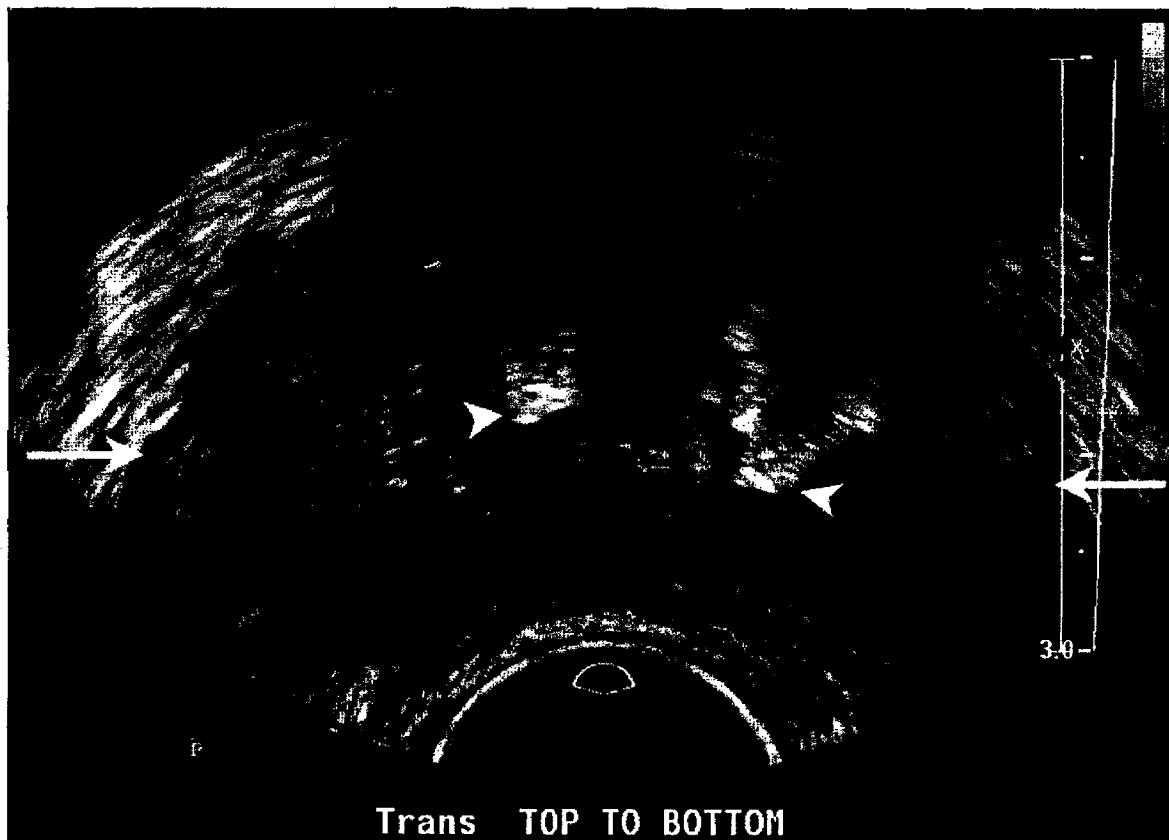


图 10 现有技术

专利名称(译)	用于C扫描光声成像的低成本设备		
公开(公告)号	CN102292029A	公开(公告)日	2011-12-21
申请号	CN200980132272.4	申请日	2009-07-17
[标]申请(专利权)人(译)	罗切斯特大学		
申请(专利权)人(译)	罗切斯特大学		
当前申请(专利权)人(译)	罗切斯特大学		
[标]发明人	维克拉姆S多格拉 纳瓦尔贡德AHK拉奥		
发明人	维克拉姆· S· 多格拉 纳瓦尔贡德· A· H· K· 拉奥		
IPC分类号	A61B8/08		
CPC分类号	A61B5/0059 A61B5/0095 A61B8/5261 A61B8/4416 A61B5/4312 A61B5/418 G01S7/52061 A61B5/4381 A61B5/0091 A61B8/0825 A61B5/4571 A61B5/4337 A61B8/12 A61B5/415		
代理人(译)	李春晖 李德山		
优先权	61/081946 2008-07-18 US		
其他公开文献	CN102292029B		
外部链接	Espacenet Sipo		

摘要(译)

用激光刺激前列腺或其它关注区域，产生超声波(光声效应)，所述超声波被声透镜聚焦，并被特定的1维或2维传感器阵列捕捉，随后作为C扫描被显示在计算机屏幕上。用激光刺激产生的超声波的振幅正比于在该空间位置的组织成份的光学吸收。组织吸收的可变性导致C扫描图像对比度。光声成像与用施加于关注区域的平面超声波产生的超声C扫描图像相结合。

