



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110769754 A

(43)申请公布日 2020.02.07

(21)申请号 201880041032.2

(22)申请日 2018.06.21

(30)优先权数据

17177198.3 2017.06.21 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/066616 2018.06.21

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/234472 EN 2018.12.27

(71)申请人 夏里特柏林大学医学院

地址 德国柏林

(72)发明人 凯·劳玛 杜娟 詹鲁卡·约里

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 张伟峰 夏凯

(51)Int.Cl.

A61B 8/08(2006.01)

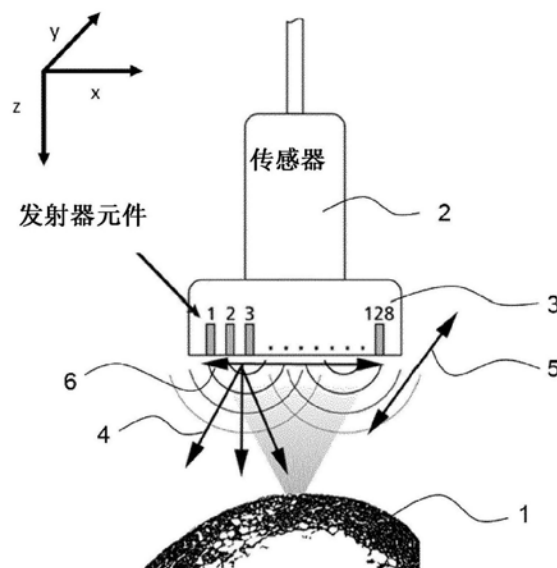
权利要求书1页 说明书12页 附图22页

(54)发明名称

用于测定皮质骨的系统、方法和计算机程序产品

(57)摘要

本发明涉及一种用于确定皮质骨的系统,包括:超声换能器,其被配置成将超声波发射到感兴趣区域,并且接收从感兴趣区域反向散射的反向散射超声波,其中感兴趣区域包括皮质骨;以及评估单元,其被配置成通过评估反向散射超声波来确定皮质骨中的孔隙尺寸、骨厚度和声速中的至少一个。此外,提供了一种用于确定皮质骨的方法。一种计算机程序产品,当该计算机程序产品由处理器执行时,执行该方法。



1. 一种用于确定皮质骨的系统,包括:
 - 超声换能器,所述超声换能器被配置成向感兴趣区域发射超声波,并且接收从所述感兴趣区域反向散射的反向散射超声波,其中,所述感兴趣区域包括皮质骨;以及
 - 评估单元,所述评估单元被配置成通过评估所述反向散射超声波,来确定所述皮质骨中的孔隙尺寸、骨厚度以及声速中的至少一个。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述超声换能器包括超声换能器单元阵列,其中,每个超声换能器单元被配置成发射超声波和接收反向散射超声波。
3. 根据权利要求2所述的系统,其中,所述阵列是一维阵列。
4. 根据权利要求2所述的系统,其中,所述阵列是二维阵列。
5. 根据权利要求2至4中的一项所述的系统,进一步包括控制单元,所述控制单元被配置成控制所述超声波的位置、方向、发射频率和/或聚焦深度。
6. 根据权利要求2至5中的一项所述的系统,其中,所述超声换能器进一步被配置成接收多个反向散射超声波,其中,所述反向散射超声波分别地针对每个超声换能器单元被接收。
7. 根据前述权利要求中的一项所述的系统,其中,所述评估单元进一步被配置成检测所述皮质骨的外骨表面。
8. 根据前述权利要求中的一项所述的系统,其中,所述评估单元进一步被配置成从在法向入射处反向散射的超声波中确定参考频谱。
9. 根据前述权利要求中的一项所述的系统,其中,所述评估单元进一步被配置成计算深度相关的归一化的反向散射频谱。
10. 根据前述权利要求中的一项所述的系统,其中,所述评估单元进一步被配置成确定表观积分反向散射振幅(AIB)。
11. 根据前述权利要求中的一项所述的系统,其中,所述评估单元被配置成:
 - 针对多个扫描位置中的每一个确定所述超声波的共焦位置和前侧和后侧反射的传播时间延迟,以及
 - 利用基于超声折射的关系来确定所述声速和所述骨厚度中的至少一个。
12. 根据前述权利要求中的一项所述的系统,其中,所述超声波具有从1MHz到10MHz的频率。
13. 根据前述权利要求中的一项所述的系统,其中,所述评估单元被配置成确定所述皮质骨中在30 μ m至80 μ m的范围内的所述孔隙尺寸。
14. 一种用于确定皮质骨的方法,包括:
 - 通过超声换能器向感兴趣的区域发射超声波;
 - 通过所述超声换能器接收从所述感兴趣的区域反向散射的反向散射超声波,其中,所述感兴趣的区域包括皮质骨;以及
 - 由评估单元通过评估所述反向散射超声波,来确定所述皮质骨中的孔隙尺寸、骨厚度和声速中的至少一个。
15. 一种计算机程序产品,当由处理器执行时,执行权利要求14所述的方法。

用于测定皮质骨的系统、方法和计算机程序产品

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于测定皮质骨的系统、方法和计算机程序产品。

背景技术

[0002] 骨质疏松症 (OP) 是老龄化人群最重要的全球性健康问题之一,它增加骨折的风险,降低行动能力和生活质量,增加死亡率。事故和先前脆弱性骨折的年度经济负担估计为 370 亿欧元,并且预计在 2025 年成本将增加 25%。年龄相关的 OP 和其他退行性骨病变是由骨吸收和骨形成之间的不平衡引起的,导致骨小梁稀疏并且导致皮质骨变薄以及孔隙率增加。骨的临床评估主要使用单一的标量参数,即通过低分辨率 X 射线投影成像方式 (DXA: 双能 X 射线吸收法) 的面积骨矿物密度 (BMD) 和危险因素,例如年龄、性别、家族史、种族、生活方式、药物。

[0003] 虽然到目前为止,BMD 是没有先前骨折的绝经后妇女骨质疏松性骨折的唯一最重要的预测物,但大多数骨折在 BMD 没有明显降低的情况下发生。特别是具有低的或者中等的 BMD (T 值 > -2.0) 的人的情况更引人注目,这些人承受脆性骨折。目前的诊断和治疗指南妨碍至少这些人中的 80% 接受减少未来骨折的风险的治疗。这一“治疗差距”在欧洲国家中在西班牙的 25% 与保加利亚的 95% 之间变化。因此,OP 是欧洲最诊断不足的疾病之一。

[0004] 如上所述,骨质疏松和骨折风险目前通过由 DXA 的 BMD 的测量被间接评估。除了最近引进的临床高分辨率外周 QCT 扫描仪 (HRpQCT: 高分辨率外周计算机断层扫描) 外,由皮质孔隙尺寸增加引起的皮质骨丢失很难通过基于 X 射线的技术被捕获。当前国际、欧洲和国家针对骨质疏松性骨折风险的评估和患者治疗管理的指南主要依靠 BMD 的测量和临床危险因素的评估。该指南主张对已确立的骨质疏松症患者 (即股骨颈、全髌或腰椎和/或椎体骨折的 T 值 ≤ -2.5 , 身高下降 $> 25\%$) 进行治疗。可以通过 HRpQCT 在活体内测量皮质厚度和大的皮质孔隙 (即, $120\mu\text{m}$)。然而,由于该系统的研究量小、应用辐射剂量、成本高、可用性低,预计该技术仍将是一种临床研究工具。

[0005] 由 HRpQCT 测量的皮质骨孔隙率变化已经显示出对骨质疏松症 (即未被充分诊断的人群) 的诊断敏感性,但对骨质疏松症妇女没有。使用 HRpQCT 的临床研究表明,皮质骨孔隙率是独立于 BMD 和 FRAX (骨折风险评估工具) 的骨折的主要危险因素,并且提高对具有骨折风险的女性的识别。与年龄相关的皮质骨丢失和皮质孔隙率的增加被显示出具有比先前认识的作用更大的作用,并且增加的皮质孔隙率可能表示患者处于增加的脆弱性骨折的风险中。此外,不仅平均孔隙率,而且孔隙尺寸和大的基本多细胞单位 (BMU) 的局部堆积也与髌部强度的降低相关联。HRpCTp 被局限于世界范围内的少数临床研究中心、外周骨骼部位,并且使用电离辐射。

[0006] 各种定量超声技术 (QUS) 也旨在接近上述特性。然而,这些方法的成功受到以下因素的阻碍: i) 图像引导的缺乏; ii) 操作员依赖; iii) 导致数据的重要的解释的复杂和不规则的皮质骨结构; 以及 iv) 专用设备的需求。

[0007] 一种针对皮质骨的方法是所谓的轴向透射法。这种方法的原理是使用成对的超声

波发射器和接收器。前者通过皮肤向骨表面发射波。各种波模式耦合到沿着纵骨行进的皮质骨壳中。由接收器记录耦合回软组织的波。该方法的初始版本确定了取决于皮质厚度、基质硬度和孔隙率的首先到达的信号的速度。如文献US 2005/0004457 A1和US 2016/0161450 A1中所述,后期开发的版本旨在测量色散波,由此估算整体特性,诸如皮质厚度和刚度。然而,这种方法的缺点是,它需要i) 专用硬件、ii) 将理论模型与检测的波模式拟合、以及iii) 关于估计孔隙率的皮质骨形状和组织模型的各种模型假设。

[0008] 文献US 2008/0125653 A1公开了一种使用超声波的用于确定骨特性的方法和系统。特别是,通过分析从骨反向散射的超声的参数来确定松质骨的平均孔隙率。

[0009] 文献Karjalainen JP等,Multi-site bone ultrasound measurements in elderly women with and without previous hip fractures (有或无先前髌部骨折的老年妇女的多部位骨超声测量),Osteoporos Int. (骨质疏松症期刊),2012年,公开了一种以皮质骨为靶点并且使用单元素聚焦换能器的方法。该方法假定骨中的恒定的、预定义的声速(3565m/s),并且通过乘以来自皮质骨周和骨内膜的超声回波之间的时间滞差来计算皮质厚度指数。厚度指数除了受皮质厚度的影响外,还受孔隙率和基质横向刚度的影响。

[0010] 文献Eneh,CTM等,Porosity predicted from ultrasound backscatter using multivariate analysis can improve accuracy of cortical bone thickness assessment (利用多元分析从超声反向散射所预测的孔隙率能够提高皮质骨厚度评估的准确性),JASA,2017,公开了一种用于利用由单元素聚焦超声探头在2.25和5MHz下产生的超声反向散射来离体预测从皮质骨提取的立方体的孔隙率的经验方法。

[0011] 文献Rohde,K等,Influence of porosity,pore size,and cortical thickness on the propagation of ultrasonic waves guided through the femoral neck cortex:simulation study (孔隙率、孔隙尺寸和皮质厚度对被引导通过股骨颈皮质的超声的传播的影响:模拟研究),IEEEUFFC,2014,公开了一种通过传输模拟研究的导波,该研究调查皮质微结构变化对从175KHz到825KHz的低频波的传播时间的影响。在该文献中,得出结论,使用这种方法,在活体内皮质骨孔隙半径的估计似乎是困难的或不现实的。

[0012] 在另一种最初用于声学显微镜的方法中,使用了软组织-骨界面处聚焦声场的折射来通过多聚焦测量估计声速和骨厚度。文献,Wydra,A等,Development of a practical ultrasonic approach for simultaneous measurement of the thickness and the sound speed in human skull bones:a simulation study (开发用于同时测量人类颅骨厚度和声速的实用超声方法:实验室模拟研究),PhysMedBiol,2013年,公开了一项模拟研究,以证明该方法在人类颅骨中的可行性。与外周骨骼的皮质骨相比,颅骨相对较厚(约7-10毫米),具有规则的边界和不同的微观结构。此外,该方法要求换能器阵列直接接触颅骨表面。

发明内容

[0013] 目的是提供用于确定骨特性或特征的改进技术。

[0014] 提供了根据权利要求1的系统、根据权利要求14的方法和根据权利要求15的计算机程序产品。进一步的实施例是从属权利要求的主题。

[0015] 在一个方面中,公开了一种用于确定皮质骨的系统。该系统包括超声换能器和评

估单元。超声换能器被配置成将超声波发射到感兴趣的区域,并接收从感兴趣的区域反向散射的超声波。感兴趣区域包括或被提供在皮质骨上。评估单元被配置成通过评估反向散射超声波来为皮质骨确定皮质骨中的孔隙尺寸、骨厚度(皮质骨厚度)和声速中的至少一个。超声换能器可以被配置成在感兴趣区域的三维体积中发射超声波和从感兴趣区域的三维体积接收反向散射超声波。

[0016] 在另一方面中,提供了一种用于确定皮质骨的方法。该方法包括通过超声换能器向感兴趣区域发射超声波,通过超声换能器接收从感兴趣区域反向散射的超声波,其中感兴趣区域包括皮质骨,并且由评估单元通过评估反向散射的超声波来确定皮质骨中的孔隙尺寸、骨厚度和声速中的至少一个。

[0017] 还公开了一种计算机程序产品。当由处理器执行时,该计算机程序产品执行用于确定皮质骨的孔隙尺寸、骨厚度和声速的方法。可以在非暂时性存储介质上提供该计算机程序产品。

[0018] 关于声速和骨厚度,可以规定为评估单元被配置成,可替代地或者另外地,评估基于超声折射的关系,以确定皮质骨中的声速和骨厚度中的至少一个。评估单元可以被配置成针对多个扫描位置中的每一个,确定超声波的共焦位置以及前侧和后侧反射的传播时间延迟,并且使用基于超声折射的关系来确定声速和骨厚度中的至少一个。关于通过评估反向散射超声波来确定皮质骨中的骨厚度和声速中的至少一个,可以可替代地或另外地应用包括确定共焦位置以及前侧和后侧反射的传播时间延迟的这种过程。

[0019] 在一个实施例中,该系统和方法可以使用传统的3D医学超声扫描仪技术(其为分布最广的3D诊断成像技术)结合专用的数据采集/分析方案来实现,以从高频反向散射波的频谱分析在没有电离辐射的情况下非侵入性地推导出平均孔隙尺寸。它允许皮质骨的/皮质骨中的孔隙尺寸、骨厚度和声速中的至少一个的空间分辨评估。皮质骨的每一个这种特征可以提供骨重塑中OP相关变化的早期指标。

[0020] 超声换能器可以包括超声换能器单元阵列,其中每个超声换能器单元被配置成发射超声波和接收反向散射超声波。超声换能器单元阵列可以包括两个以上的超声换能器单元。在一个实施例中,超声换能器单元阵列可包括128个超声换能器单元。

[0021] 阵列可以是一维(1D)阵列。超声换能器单元可以排列成直线或曲线。在这种情况下,阵列可以被连接到i) 平移台或ii) 位置跟踪系统,这使得在垂直于阵列的方向上定位。可替代地,阵列可以是二维(2D)阵列。在另一个实施例中,可以使用一个换能器或多个换能器对,其可以被连接到扫描系统以允许对所发射和所接收的超声波束进行定位和转向。

[0022] 该系统还可包括被配置成控制超声波的位置、方向、发射频率和/或聚焦深度的控制单元。

[0023] 超声换能器单元还可被配置成接收多个反向散射超声波,其中对于每个超声换能器单元分别接收反向散射超声波。

[0024] 超声换能器单元还可以被配置成将所发射的超声波聚焦在可变距离处。

[0025] 评估单元还可以被配置为检测皮质骨的外骨表面。

[0026] 评估单元还可以被配置为从在法向入射处反向散射的超声波中确定参考频谱。

[0027] 评估单元还可以被配置为计算深度相关的归一化的反向散射频谱。

[0028] 评估单元还可被配置成从深度相关的归一化的反向散射频谱来确定特征参数,例

如,表观积分反向散射 (AIB) 幅度或频率和归一化的反向散射频谱的深度相关的特征。后者可用于估计声衰减、衰减校正后的反向散射频谱或由孔隙尺寸和孔隙数密度的解剖变异引起的深度相关的反向散射的变化。

[0029] 评估单元还可被配置成计算在外骨边界和内骨边界反射的信号之间的脉冲传播时间延迟。

[0030] 评估单元还可被配置成从骨前和后侧反射的振幅的焦点相关变化来计算皮质骨的声速和厚度,并且计算骨前和后侧反射的振幅之间的脉冲传播时间延迟。

[0031] 超声波可以具有在1MHz至10MHz之间的范围内的频率。

[0032] 评估单元可以包括处理器和存储器。

[0033] 关于该系统公开的特征也可以应用于该方法,反之亦然。

附图说明

[0034] 下面公开了示例性实施例。附图示出:

[0035] 图1是使用具有发射聚焦、多角度波束转向、沿着换能器阵列(沿x方向)扫描(scan)和垂直于阵列的方向扫掠扫描(sweep scan)的1D换能器阵列的方法的一个实施例的示意图;

[0036] 图2是使用具有发射聚焦、波束转向、沿着换能器阵列(沿x方向)扫描的1D线性换能器阵列的方法的一个实施例的示意图;

[0037] 图3是使用具有阵列扫描(沿y方向)的1D换能器阵列的方法的另一个实施例的示意图;

[0038] 图4是从单发射-接收(STR)序列记录的时间分辨的反向散射信号。

[0039] 图5是描述关于波数量 k 和散射体的半径 a 的乘积 $k \cdot a$ 声学反向散射强度的反向散射截面;

[0040] 图6是皮质反向散射的数值模型。骨模型包括直径为 $80\mu\text{m}$ 并且孔隙率为5%的孔隙;

[0041] 图7是从固定孔隙率($\text{Ct.Po}=3\%$)和变化的孔隙直径的数值模型获得的归一化的反向散射频谱;

[0042] 图8是具有所检测的表面反射的单个B模式图像;

[0043] 图9接收图4所示STR序列的波束成形;所应用的相位偏移对准从相等深度到达的回波;垂直线对应于骨表面反射的飞行时间;

[0044] 图10是用于单个接收通道的深度相关信号分析,其中使用汉宁窗(粗体部分)来门控小部分接收信号;该门在信号中滑动,从骨表面反射的飞行时间之前的1.5个门的长度处开始,到与分析深度(例如,4mm)相对应的时间结束;并且门的长度应为脉冲持续时间的2.5倍,门的重叠应至少为50%;

[0045] 图11是单个接收通道的时间门控信号的深度相关频谱分析;

[0046] 图12是从具有小波束倾角和镜面反射门控的STR获得的代表性参考频谱;

[0047] 图13是从具有小波束倾角和不同的门的位置的平均频谱的STR获得的代表性归一化的深度相关的归一化的反向散射频谱;

[0048] 图14是从数值模拟获得的随着孔隙率增加的声速的降低(对于固定组织基质特

性:横向弹性系数 $c_{11}=23.7\text{GPa}$,质量密度 $\rho=1.93\text{g/cm}^3$)。实心点是用已知的4mm皮质骨厚度计算的点。空心点是采用多聚焦法计算的点;

[0049] 图15是从参数化数值模拟研究获得的归一化的反向散射频谱的参数 a_0 、 a_z 、 a_f 的范围;

[0050] 图16是孔隙直径、孔隙率、孔隙密度的模型以及与从反向散射参数预测的它们的相应值之间的相关性;

[0051] 图17是采用多聚焦方法的前侧(实线)和后侧反射(---:0%孔隙率;-.-:13%孔隙率)的跟踪的代表性结果;星星表示所估计的共焦位置;为了说明目的,单独的线已被归一化为各自的共焦强度;

[0052] 图18是使用多聚焦方法的各种孔隙率的厚度估计(对于4mm的固定厚度)的准确度;

[0053] 图19是具有代表性的深度相关AIB: $z=0\text{mm}$ 处的 R_1 对应于来自外骨表面的镜面反射。归一化的值为0dB;在距离 $z\sim 2.9\text{mm}$ 处,可见第二个小峰 R_2 ,其对应于来自内骨界面的反射;在这两个峰之间,由于来自内部孔隙的反向散射信号而引起AIB的平滑降低;在这些峰之间的区域(例如在0.5到2mm之间)中通过线性回归得到深度相关斜率(AIBslope);

[0054] 图20左图:分割的声学显微镜图像示出中值孔隙直径存在极大差异的两个样本(仅外骨表面下方2mm的条纹被评估),右图:通过本方法的部位匹配评价和SAM数据及非线性多元回归分析,得到真实孔隙直径与所预测的孔隙直径之间的良好相关性;

[0055] 图21左图:分割的声学显微镜图像示出了人近端股骨轴的截面(以灰色表示皮质孔隙),右图:由本方法测量的同一区域的外表面轮廓的三维重建,其中灰度值表示表面倾斜;

[0056] 图22是测量准备流程图;

[0057] 图23是多角度扫描的流程图;

[0058] 图24是数据处理的流程图;

[0059] 图25是多聚焦扫描的流程图;

[0060] 图26是多聚焦数据处理的流程图;

[0061] 图27是根据所测量的声速(SOS)的多聚焦SOS的图示,以及

[0062] 图28是根据所测量的厚度的多聚焦骨厚度的图示。

具体实施方式

[0063] 图1示出骨1处超声波测量的示意图。传感器2包括超声换能器单元阵列3。箭头4表示相对于阵列法向的多聚焦和多角度波束倾斜。箭头5表示垂直于阵列方向的阵列的多角度扫描(sweep)。箭头6涉及沿阵列方向的波束扫描。对于每个所发射的脉冲,分别记录在所有通道(这里是128个通道)上接收的信号。采集的时间大约为2秒。

[0064] 利用超声波的骨评估分为以松质骨和皮质骨为靶点的方法。大多数已确立的美国技术以松质骨为靶点。本公开测量皮质骨中的声速、厚度和微结构特征。

[0065] 在一个实施例中,本公开评价在皮质骨孔隙网络处的高频波散射。皮质壳相对于声波波长的小的尺寸致使来自皮质组织的反向散射信号的分析具有挑战性。本方法可以采用利用可编程医学超声扫描仪和单通道频谱反向散射分析的高频波的多方向(3D)发射和

接收,来直接评估皮质孔隙尺寸、孔隙数密度和孔隙率。

[0066] 在一个实施例中,本发明评价在皮质骨的前侧和后侧所反射的高频波。这些波之间的脉冲传播时间延迟取决于数值孔径、以及骨材料的厚度和声速。后者取决于组织基质在传播方向上的刚度和材料的孔隙率。本方法可以采用利用可编程医学超声扫描仪和倒谱信号分析的高频波的多方向(3D)和多聚焦的发射和接收,来直接评估皮质骨厚度和皮质骨的声速。

[0067] 在一个实施例中,该方法已经利用配备有3D线性换能器阵列(即,4DL14-5/38)的商业医学超声扫描仪(即,超声波触摸研究)得到了离体开发和验证。扫描仪具有研究接口和DAQ数据采集箱,其提供对所有硬件参数的完全控制并且访问所有128个通道的原始数据。对于测量,换能器使用凝胶垫被放置在皮肤上。已经开发出特殊的波束转向序列,以在多个倾斜角度处将聚焦的波束发送到皮质骨表面。探头的扫掠电机允许扫描3D体积。对于每个发射波束,利用全孔径来获得反向散射信号的广角相位敏感检测。

[0068] 该方法利用相对于外骨表面的发射波束倾斜的完全控制,来提供反射波和反向散射波的采集和频谱分析。这通过多方向多聚焦发射序列和反向散射信号的相位-敏感广角和时间分辨的接收相结合来实现。特别地,利用被安装在机械台上的多元件(例如,N=128个元件)线性阵列(图2),该机械台允许在密封壳体(图3)中的特定扫掠角度范围内(例如, $\phi = \pm 15^\circ$)在垂直于阵列长轴方向上的阵列的振荡扫掠运动。该阵列包括多个超声换能器单元10(也称为子孔径)。或者,能够使用2D换能器阵列(未显示)。通过柔性声学凝胶垫11和声学耦合凝胶保证换能器表面阵列到对象的适当的耦合。该对象包括软组织12、皮质骨13和骨髓14。该阵列发射在皮质骨13处反向散射的聚焦的超声波,导致反向散射的波15和镜面反射16。

[0069] 提供了几个用于发射超声波的序列,这些序列在下面进一步描述。

[0070] 单发射-接收(STR)序列236:利用复合波束转向技术生成聚焦的超声波束,即,通过激活阵列的子孔径10来控制发射波束的发射频率、子孔径尺寸、位置、方向和聚焦距离。

[0071] 广角相位敏感(WAPS)检测:相比于传统的复合B模式(亮度模式)成像81(其中使用与发射波束相同的子孔径为中心的子孔径接收波束成形),从全阵列中的每个阵列分别地收集反向散射波(图4)。这可以通过来自所有元件的接收信号的同时收集来实现,或者重复发射一个子孔径并随后将活动的接收元件从1切换到N来实现。后一种方法可以在传统超声扫描仪系统中实现,而无需额外的采集硬件。

[0072] 选择声学耦合垫11的厚度、子孔径尺寸n和聚焦深度 F_z 17,使得发射的声束的聚焦区与感兴趣的对象一致。测量序列的各个准备步骤如图22所示。使用声学凝胶垫将探头耦合到主体220。适当的探头定位和感兴趣区域的选择222、耦合垫的厚度223以及扫描参数的设置,即,子孔径尺寸224和聚焦深度225借助于传统超声B-模式成像的指导221。在调整和图像引导硬件参数调整之后,测量扫描序列被初始化226。

[0073] 对于单个发射事件,以足以满足奈奎斯特定理的采样率,例如, $> 20\text{MHz}$,记录N个时间分辨高频接收信号。结果是如下形式的2D电压值矩阵:

$$[0074] \quad V^{\text{STR}}(N_{\text{RX}}, t), \quad (1)$$

[0075] 而 N_{RX} 和 t 分别是接收通道数量和采样时间点。

[0076] 多角度扫描:重复STR序列,直到在从足够大的方向的范围内的所期望的感兴趣的

体积中已经探测到对象。可以改变下面的参数(参图23)：

[0077] -用于在x方向进行扫描的多个子孔径位置232,例如, $N_{Tx} \in [1, \dots, 128]$ 233,

[0078] -多个发射波束方向231,例如 $\theta \in [-10^\circ, -5^\circ, 0^\circ, 5^\circ, 10^\circ]$ 234,和/或

[0079] -多个扫掠角度230,例如, $\phi \in [-20^\circ, -18^\circ, \dots, 20^\circ]$ 235。

[0080] 结果是如下形式的5D矩阵 V^{Full} 236:

[0081] $V^{Full}(N_{Tx}, \theta, \phi, N_{Rx}, t)$. (2)

[0082] 图23示出了用于全多角度扫描序列的采集的流程图。

[0083] 多聚焦扫描:重复STR序列,直到在从足够大的发射焦距范围内的所期望的感兴趣的体积中已经探测到对象。可以改变下面的参数(参图25)：

[0084] -用于在x方向进行扫描的多个子孔径位置252,例如 $N_{Tx} \in [1, \dots, 128]$ 254,

[0085] -多个发射波束焦距251,例如, $Fz \in [3\text{mm}, 3.5\text{mm}, \dots, 25\text{mm}]$ 255,和/或

[0086] -多个扫掠角度250,例如, $\phi \in [-20^\circ, -18^\circ, \dots, 20^\circ]$ 256。

[0087] 结果是如下形式的5D矩阵 V^{Full} 253:

[0088] $V^{Full}(N_{Tx}, Fz, \phi, N_{Rx}, t)$. (3)

[0089] 图25示出了用于多聚焦扫描序列的采集的流程图。

[0090] 超声换能器元件发射和接收宽带、高频超声脉冲,例如,以在1MHz和10MHz之间的范围内的频率 f 。在该频率范围内,嵌入在固体基质中的截面尺寸远小于波长($\lambda=c/f$,其中 c 是固体基质中的声速,例如,针对骨, $c=3500-4500\text{m/s}$)的充液孔隙导致频率相关的反向散射。如果波数 $k=2\pi/\lambda$ 和孔隙半径 a 的乘积小于1(瑞利散射),例如,对于截面尺寸在 $10\mu\text{m}$ 和 $70\mu\text{m}$ 之间的孔隙,反向散射系数近似于线性地增加(图5)。

[0091] 对于低于1MHz的频率,反向散射系数减小($Ka \rightarrow 0$)并且轴向分辨率(由波长确定)减小。前者增加从孔隙的镜面反射与反向散射的信号之间的比率,而后者增加反射波与反向散射波的时间重叠。这两个因素都加剧了反射波和散射波的分离且有区别的分析。对于大于10MHz($ka > 1$)的频率,反向散射的截面不会进一步增大。此外,衰减大致与 f^2 成正比,这降低穿透深度。对于 $ka > 1$,由于反向散射截面随着 a 的增加的振荡行为,对孔隙尺寸变化的敏感性变得更为复杂。此外,由于频率(和波数 k)的增加而导致的更强的衰减加剧了分析源自更大的组织深度的信号的能力。因此,1MHz到10MHz之间的频率范围非常适合将源自外部的和内部的皮质骨边界的镜面反射与从内部孔隙(图6)反向散射的信号进行分离,并且分析与通常在皮质骨中发现的孔隙尺寸的变化相关的反向散射频谱的变化。

[0092] 来自嵌入在固体基质中的多个充液孔隙的超声声波的散射是复杂的,并且是由许多因素确定的,例如散射体的数量、形状、尺寸和分布、固体基质的各向异性弹性和粘弹性材料特性、多次散射、模式转换等。骨小梁的声学反向散射已经得到了广泛的研究,但由于小梁网络结构的复杂性和不规则性,结构和力学特性的推导仍然很困难。到目前为止,还没有全面的理论纳入所有存在的影响因素。时域有限差分分析代表用于研究复杂介质中声传播的有力数值工具。发明者先前已经表明,皮质反向散射的频率依赖性与皮质孔隙的尺寸分布是强相关的。孔隙尺寸的增加导致归一化的反向散射频谱的特征性改变(图7)。响应类似于与低通滤波器,而孔隙尺寸与截止频率相关。

[0093] 数据分析可包括i)从接收波束成形的3D体积检测外骨表面(图8),ii)从法向入射下测量的表面反射中确定参考频谱(例如,用于补偿软组织中衰减损失的自动校准)(图

12), iii) 计算与深度相关的归一化反向散射频谱 (图13), 并提取代表性参数, 例如与深度和频率相关的归一化反向散射谱的斜率和截距值 (图15), 以及归一化反向散射谱的其他特征, 例如, 表观积分反向散射强度, iv) 确定每个扫描位置的共焦位置以及前侧和后侧反射的传播时间延迟 (图17), 并且利用基于超声折射的关系来确定声速和骨厚度。这些步骤在下文中进一步描述。

[0094] 图24示出了反向散射分析的流程图。

[0095] i) 骨表面检测

[0096] 将传统的接收波束转向技术241应用于所收集的数据集240, 以针对每个扫描角 ϕ 重建B模式图像80, 即, 将接收聚焦、切趾、求和、包络检测和空间复合应用于所收集的数据81。将传统的阈值和边缘检测算法242应用于检测外骨表面的飞行时间 $ToF_{\theta}(x, \phi, \theta)$ 80, 并且在适当的缩放后, 获得了243每个发射波束转向角 θ 的局部表面倾角图 $\alpha_{\theta}(x, \phi, \theta)$ 211 (图21)。

[0097] ii) 利用滑动窗口频谱分析来确定参考频谱。

[0098] 首先, 将接收波束成形245应用于每个STR序列 (图9), 以将从外骨表面反射的信号与公共脉冲传播时间90对齐。然后, 通过从相对于骨表面 (即, $z=0$) 的不同深度 z 提取门控信号100, 从每个接收通道计算声谱图246, 例如, 利用滑动汉宁窗 (图10)。例如, 使用快速傅里叶变换 (FFT) 从每个门控窗计算功率谱 (图11)。结果是如下形式的6D矩阵:

[0099] $Y(N_{Tx}, \theta, \phi, N_{Rx}, f, z)$. (4)

[0100] 对于每个STR, 将具有显著频谱强度的通道 (例如, 相对于最大值 $> -5\text{dB}$) 分组并且进行平均247。结果是以下形式的5D矩阵:

[0101] $\max[Y(N_{Tx}, \theta, \phi, N_{Rx}, f, z)] = Y_{\max}(N_{Tx}, \theta, \phi, f, z)$. (5)

[0102] 从这些频谱中, 对以近似法向入射 (例如, 倾角 $\alpha < 6^{\circ}$) 243和 $z=0$ (表面反射) 242而被测量的那些进行平均 (图12)。或者, 能够应用适当的倾斜校正算法以将倾角 $\alpha > 6^{\circ}$ 的测量并入参考频谱244的估计中。结果是以下形式的1D矢量:

[0103] $\langle Y_{\max}(N_{Tx}, \theta, \phi, f, z) |_{\alpha < 6^{\circ}, z=0} \rangle = Y_{\text{ref}}(f)$. (6)

[0104] 参考频谱表示补偿来自界面 (即换能器耦合凝胶、耦合凝胶-皮肤、内部软组织边界) 处的反射和传输路径上的衰减的总反射频谱强度。在骨表面 ($z < 0$) 下测得的所有频谱包括来自内部皮质骨结构和来自内部皮质骨边界的信息。

[0105] iii) 深度相关归一化的反向散射频谱的计算

[0106] 对所有门的位置 z 重复平均频谱的计算的过程。从每个被平均的对数频谱中减去参考频谱以获得深度相关的归一化的反向散射频谱248 (图13)。结果是以下形式的2D矩阵:

[0107] $\langle Y_{\max}(N_{Tx}, \theta, \phi, f, z) |_{\alpha < 6^{\circ}} \rangle - Y_{\text{ref}}(f) = Y_{\text{norm}}(f, z)$. (7)

[0108] 对于 $z < 0$, 差分频谱的深度依赖性 (即, 随深度的强度梯度) 受频率相关的衰减和反向散射信号的频率依赖性的影响。反映这些影响的常见参数是AIB249。结果是以下形式的1D矢量:

[0109]
$$AIB(z) = \frac{1}{\Delta f} \int_{f_1}^{f_2} Y_{\text{norm}}(f, z) df$$
 (8)

[0110] 其中 f_1 和 f_2 是积分界, 其被设置以使得AIB包括换能器的带宽内的信号并且 $\Delta f =$

$f_2 - f_1$ 。

[0111] 对于 $z \sim 0$, AIB表示镜面反射强度。如果门的位置等于到背侧骨表面的双向传播时间,则在该界面处反射的信号有助于测量的AIB。在这些门的位置之间,AIB与从内部孔隙反向散射的信号相关联(图19)。可以提取AIB相对于深度的斜率($AIB_{slope} = \delta AIB / \delta z$),例如,在从0.5mm到2mm的深度范围内。这个过程的结果是单一的参数。通过对所有频率进行积分,丢失了关于频率依赖性的详细信息。可以通过在特定频率范围内(例如,3MHz到7MHz)将平面拟合到 $Y_{norm}(f, z)$ 来保持该信息。使用这种平面拟合方法,通过一组四个参数249对归一化的反向散射频谱进行建模:

$$[0112] \quad Y_{norm}(f, z) = a_0 + a_z z + a_f f. \quad (9)$$

[0113] iv) 声速和厚度的计算

[0114] 为了独立地提取皮质厚度和声速两者,可以应用多聚焦技术。图26示出了多聚焦分析的流程图。

[0115] 发射和接收聚焦连续变化,并且对于每个聚焦位置,跟踪前侧170和后侧173回波的反射的脉冲传播时间和振幅(图17)。

[0116] 将传统的接收波束转向技术260应用于所收集的数据集,以针对每个发射聚焦 F_z 和 ϕ 重建B模式图像80,即将接收聚焦、切趾和求和应用于所收集的数据。外骨表面的检测类似于i)中所述的过程。此外,对于每个扫描位置 x 和发射聚焦 F_z ,存储反射的信号的脉冲传播时间 ToF_f 和强度 I_f 261。应用类似的过程来检测后侧反射和他们相对应的脉冲传播时间 ToF_b 和强度 I_b 262。

[0117] 根据该数据,能够分别确定前侧和后侧聚焦位置 F_{zf} 和 F_{zb} ,以及必要的聚焦偏移 ΔF_z 。通过 $Ct.Th$ 、通过软组织中的声速 c_0 和骨中的声速 c_p 、以及通过发射和接收波束的孔径角 α 来确定需要最大化前侧171和后侧172反射的信号的聚焦偏移 ΔF_z 。

$$[0118] \quad Ct.Th = \frac{\Delta F_z}{\frac{1}{2} \frac{c_p}{c_0} \left(1 - \frac{c_p^2}{c_0^2}\right) \cdot (1 - \cos(k_{ap} \alpha)) - \frac{c_p}{c_0}}. \quad (10)$$

[0119] 为了计算脉冲回波传播延迟 ΔToF 264,可以应用传统的回波跟踪方法或者倒谱分析。对于前者,能够通过从 ToF_b 中减去 ToF_f 来获得前侧和后侧之间的传播时间延迟。对于后者,采用单个门。单个门的开始和结束位置分别被设置为等于滑动门控分析的第一门和最后一个门的开始和结束位置。单个频谱通过参考频谱 $Y_{ref}(f)$ 被归一化,并且倒频谱 $C(\tau)$ 通过在换能器带宽内的第二傅里叶变换和 $\Delta f = f_2 - f_1$ 来计算。对以近似地法向入射(例如,倾角 $\alpha < 6^\circ$)测量的所有倒频谱进行平均265。倒频谱 $C(\tau)$ 中的峰值位置 τ_{max} 与皮质厚度 $Ct.Th$ 和压缩声速 c_p 相关。

$$[0120] \quad \tau_{max} = 2Ct.Th / c_p. \quad (11)$$

[0121] 原则上, τ_{max} 应等于 ΔToF 。

[0122] 通过结合式(10)和式(11),能够确定266 $Ct.Th$ 和 c_p 。系数 k_{ap} (式10)是解释减小有效孔径角 α 的切趾的因素。切趾是随着波束倾角的增加,在骨界面处由压缩波向剪切波的逐渐增加的转换引起的。切趾因子取决于用于发射和接收聚焦的折射率和孔径角,并且应用实验方式确定。局部倾斜角可以类似于i)中描述的过程而被获得,并且用于限制厚度和声速估计的感兴趣区域。

[0123] 反向散射参数与骨特性2410的关系在下一节中讨论。

[0124] 通过时域有限差分声音传播模拟对该方法进行了数值验证(图6)。皮质孔隙直径 $Ct.Po.Dm \in [28\mu m, \dots, 140\mu m]$ 、孔隙密度 $Ct.Po.Dn \in [1.3mm^{-2}, \dots, 100mm^{-2}]$ 和孔隙率 $Ct.Po \in [2\%, \dots, 18\%]$ 系统性变化。归一化的反向散射模型(式9)可适用于所有数据($0.93 \leq R^2 \leq 0.99$)。参数范围如图15所示。皮层孔隙直径 $Ct.Po.Dm$ 与归一化的反向散射频谱的频率和深度相关的变化相关联,而孔隙密度 $Ct.Po.Dn$ 和孔隙率与截距值 a_0 和AIB振幅相关联:

[0125] $Ct.Po.Dm = 108.6\mu m - 73.2 \cdot \mu m \cdot MHz/dB \cdot a_f,$

[0126] $R^2 = 0.82, RMSE = 13.3\mu m$ (12)

[0127] $Ct.Po = 87\% - 0.61 \cdot \%dB^{-1} a_0 + 2.77 \cdot mm^{-1}/dB a_z + 2.55 \cdot \%dB^{-1} \cdot AIB,$

[0128] $R^2 = 0.62, RMSE = 3.3\%$ (13)

[0129] $Ct.Po.Dn = 139mm^{-2} + 23.7 \cdot mm^{-1}/dB a_z + mm^{-2} \cdot MHz/dB 44.2 \cdot a_f,$

[0130] $R^2 = 0.58, RMSE = 15.5mm^{-2}$ (14)

[0131] 通过从反向散射参数和AIB导出的主要分量,可以进一步改进预测模型2410。

[0132] 图16中示出了模型的输入参数与使用式(12)至(14)的预测值之间的相关性。

[0133] 图(14)和(18)中示出了从多聚焦扫描的声速和厚度的提取。在一组18人的近端股骨轴样本上对该方法进行了实验验证,其中,可获得描述借助于高分辨率声学显微镜210测量的从低201到高200的孔隙直径的孔隙形态的部位匹配参数(图20)。

[0134] 获得在骨膜(外)骨表面下2mm条纹内的皮质孔隙率、中值孔隙直径、中值截面积和孔隙密度。用(AIBs_{slope})获得极好的相关性(校正 $R^2 = 0.93$)。然而,相关性对所选择的频率范围敏感,并且需要评价深度的手动调整。利用平面拟合方法和多元逐步回归分析,获得使用从0.5到2mm的范围的固定深度的另一个稳健的相关。图20示出实际的孔隙直径与所预测的孔隙直径的一致性($R^2 = 0.83, RMSE = 2.14\mu m$)。

[0135] 通过多聚焦扫描的压缩声速和厚度的提取在下一节中讨论。

[0136] 通过时域有限差分声传播模拟对该方法进行了数值验证(图6)。将4mm板的骨基质压缩声速设为3500m/s。使用固定的皮质孔隙直径 $Ct.Po.Dm = 40\mu m$ 的孔隙数量密度 $Ct.Po.Dn \in [1.3mm^{-2}, \dots, 100mm^{-2}]$ 。由此产生的孔隙率是 $Ct.Po \in [0\%, \dots, 19\%]$ 。用带宽为80%的2.5MHz的脉冲来模拟发射脉冲。用32个阵列元件来扫描发射聚焦 $F_{Tx} \in [4mm^{-2}, \dots, 25mm^{-2}]$ 。相同的孔径和焦距被用于接收聚焦。可以从所有数据中提取前侧和后侧回波幅度和传播时间。根据脉冲传播时差和已知厚度,用公式(10)确定随着孔隙率的增加的压缩球波速的降低。利用多聚焦方法的声速的估计与用样本厚度的先验知识获得的值没有显著差异。平均相对差为 $\pm 1.3\%$ (图14)。在孔隙率[0%到19%]范围内,以对应于0.05mm的1.2%的平均相对误差来预测皮质骨厚度(图18)。对于所有评价,切趾因子被设置为 $k_{ap} = 0.9$ 。

[0137] 下面,讨论丛状牛骨中皮质厚度和声速的估计结果。

[0138] 将样本切成不同厚度的平行节段,以覆盖人体胫骨厚度值的近似范围。通过透射测量,利用卡尺和平面换能器获得厚度和声速(SOS)参考值。下面的表1和图27和28示出了参考值(测量值)与使用如上所述的多聚焦方法获得的那些值之间的一致性。

[0139] 表1

样本ID	卡尺	透射	多聚焦	
			厚度, mm	SOS, m/s
1	1.61±0.02	3524 ± 173	1.65±0.08	3474 ± 208
			1.75±0.05	3640 ± 100
2	3.66±0.04	3262 ± 68	3.37±0.10	3057 ± 77
			3.75±0.15	3435 ± 236
3	4.63±0.03	3340.8 ± 48	4.72±0.05	3282 ± 56
			4.85±0.08	3291 ± 61
4	1.56±0.01	3250 ± 160	1.64±0.05	3386 ± 74
			1.60±0.05	3409 ± 115

[0141] 与X射线方法相比,本方法可能具有以下优点:

[0142] -不暴露于电离辐射,

[0143] -成像系统的广泛可用性,

[0144] -所测量的参数与微观结构孔隙尺寸直接相关,即,在30和80 μm 之间的孔隙直径,即使用最好的活体HRpQCT系统(最好的系统的活体的体素尺寸为61 μm),这也没有被解决,

[0145] -可在多个骨骼部位进行测量,

[0146] -整体声速的测量,其与基质刚度和孔隙率有关。

[0147] 与其他QUS方法相比,本方法可具有以下优点:

[0148] -不需要专用的骨QUS硬件,

[0149] -3D成像系统的使用允许在测量以前对探头定位/重新定位和波束聚焦的简单图像引导控制,

[0150] -与专用的骨QUS硬件相比,硬件更精细和通用,

[0151] -软组织层的变化不影响骨反向散射信号的分析,

[0152] -单次测量可获得代表性皮质骨组织体积($\sim 100 \times 50 \times 4\text{mm}^3$)的3D多角度体积并且允许子体积的评价(被估计小到 $1 \times 1 \times 1\text{mm}^3$),而不是整体参数,

[0153] -三维数据采集最小化测量对操作者的依赖性,

[0154] -测量频谱参数与显微组织特征的直接关联,

[0155] -皮质骨的声速和厚度的直接地、独立地及同时评估,以及

[0156] -骨重塑的多个生理相关部位处的皮质骨特性的测量。

[0157] 与针对皮质骨的任何其他活体方法相比,所提出的方法可确定30 μm 和80 μm 之间的孔隙尺寸,即与从正常到病理骨重塑的过度相关联的范围。

[0158] 该方法可用于对新药物(BMD对其很不敏感)的早期治疗响应的活体监测,或者确定对影响骨骼的其他病理(例如透析、糖尿病、肌少症、儿科骨疾病、罕见骨疾病)或药物副作用(例如,皮质类固醇治疗,生长激素治疗的儿童)的治疗需求的开始/持续时间。该方法提供了一种成本效益高、非电离的对皮质微结构特性敏感的纵向诊断工具。本公开可应用于以下应用:骨质疏松症和骨折风险的非电离、高成本效益的诊断、儿童患者骨健康的非电离监测和/或骨折风险人群的皮质骨健康监测(高风险因素,在BMD测量指示之前)。这种简

单易用、成本效益高、无害的方法允许骨病变的开始早期诊断,并且在更短的时间间隔内进行监测,从而减少新的脆性骨折的数量。

[0159] 说明书、权利要求书和附图中公开的特征可以单独地或以彼此的任何组合的方式与实施例的实现相关。

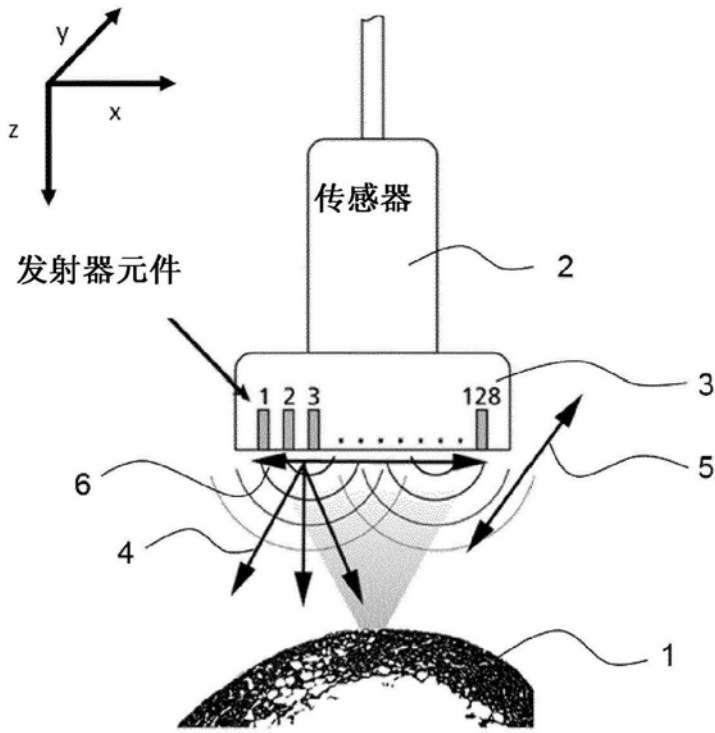


图1

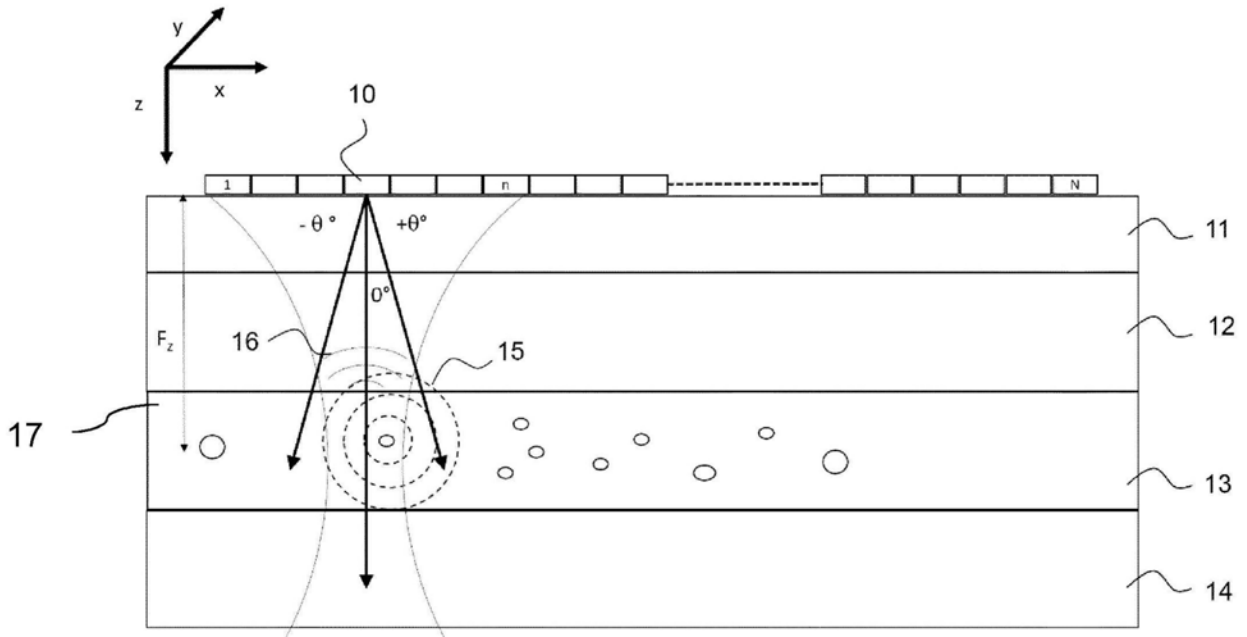


图2

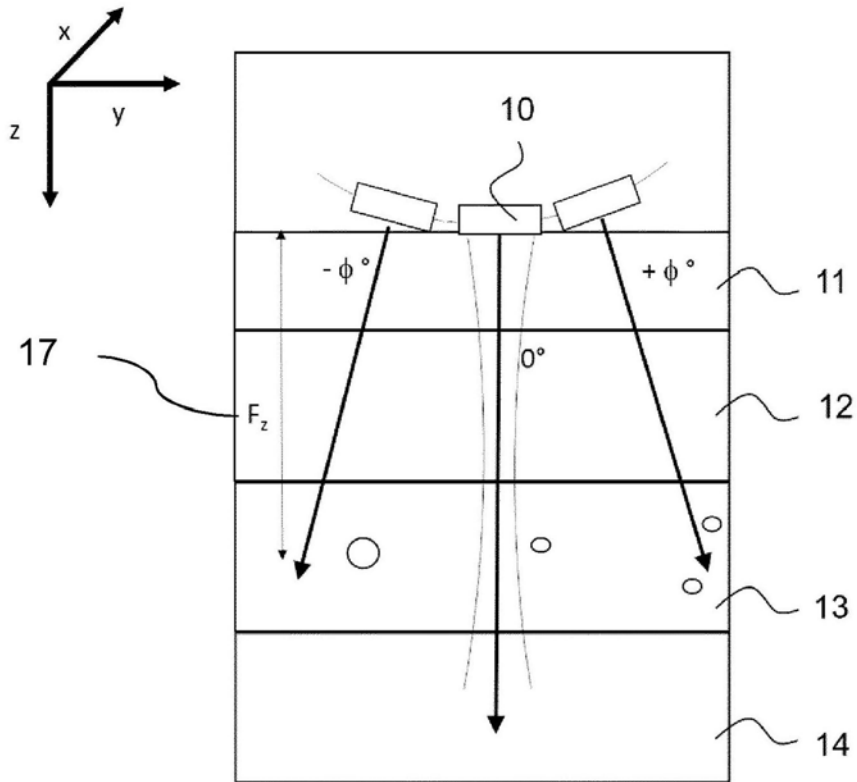


图3

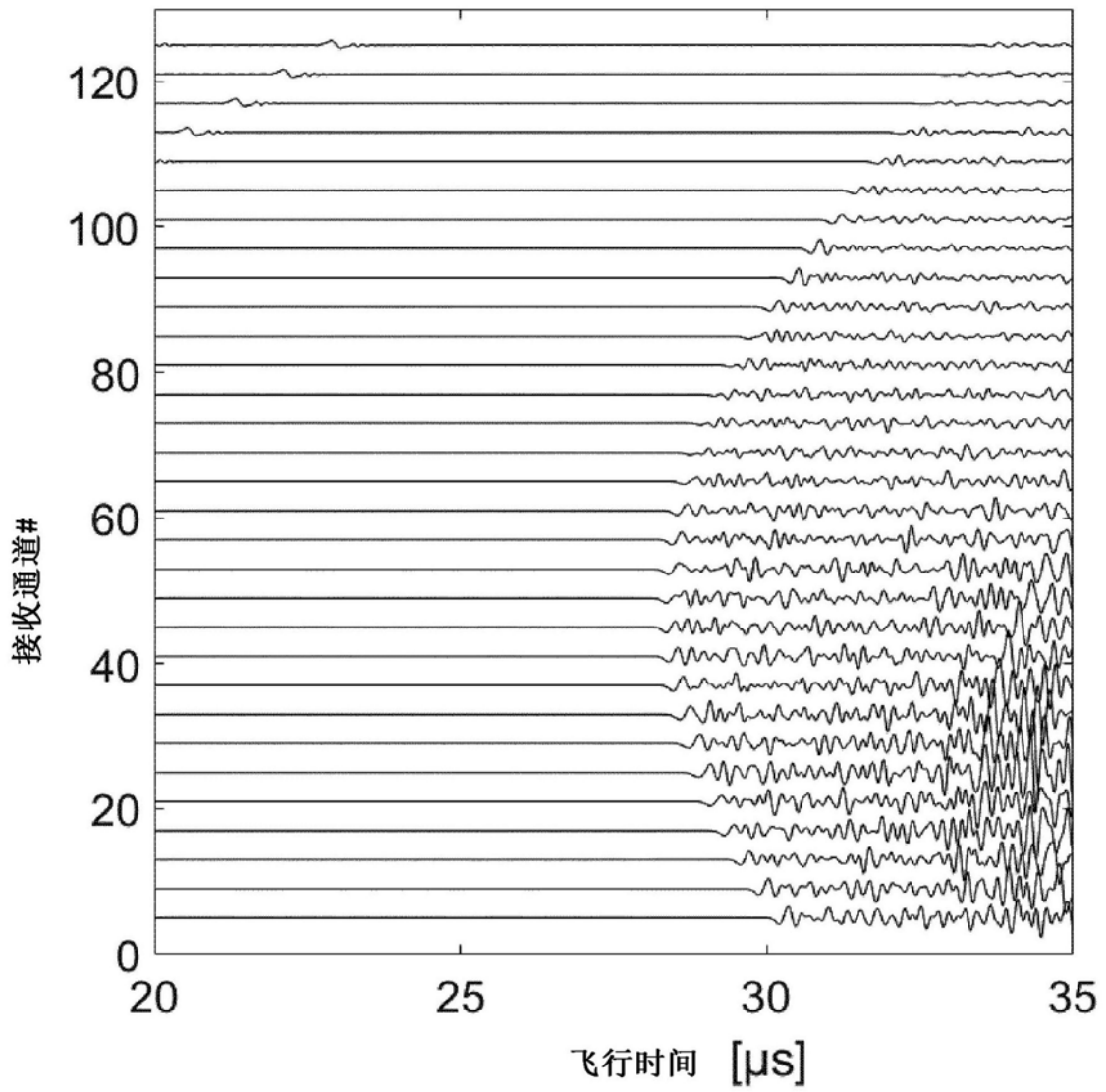


图4

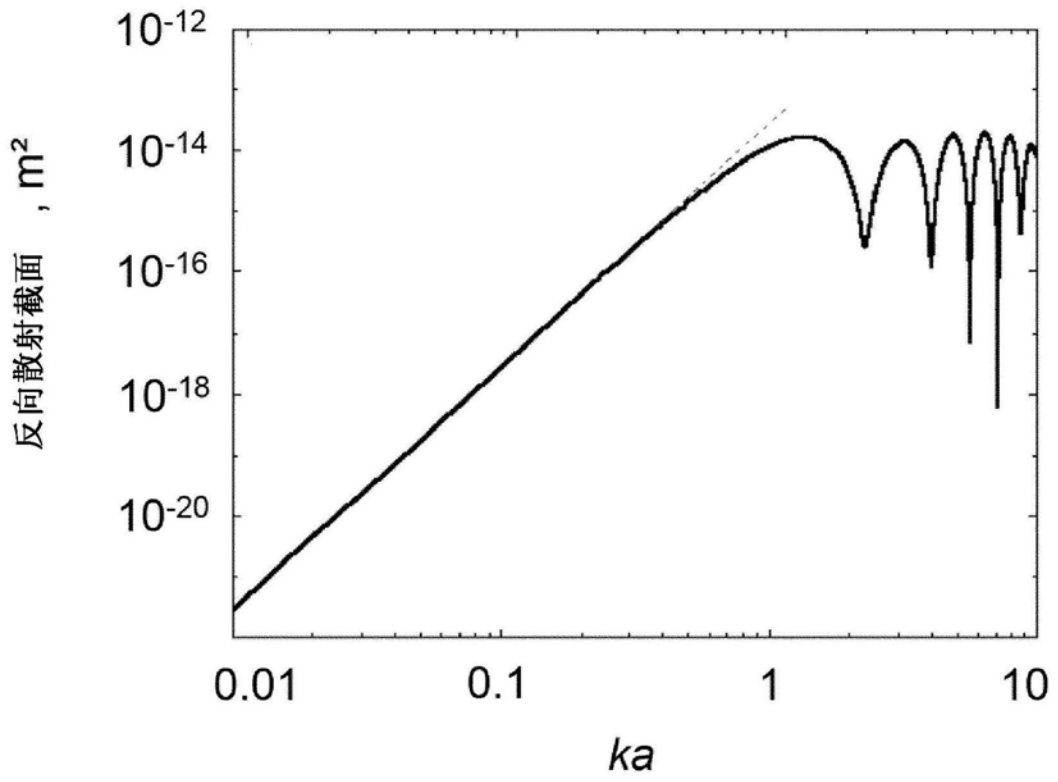


图5

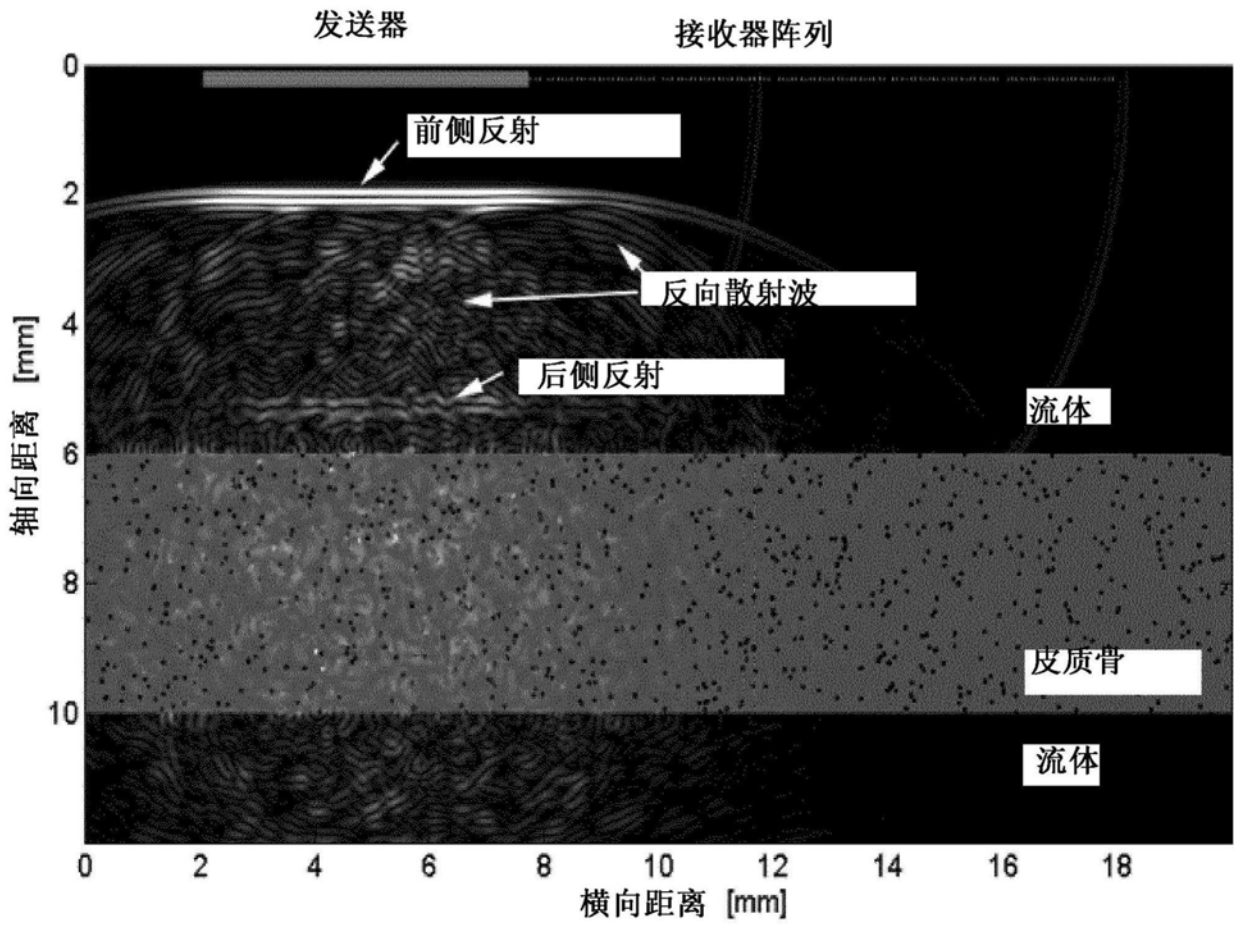


图6

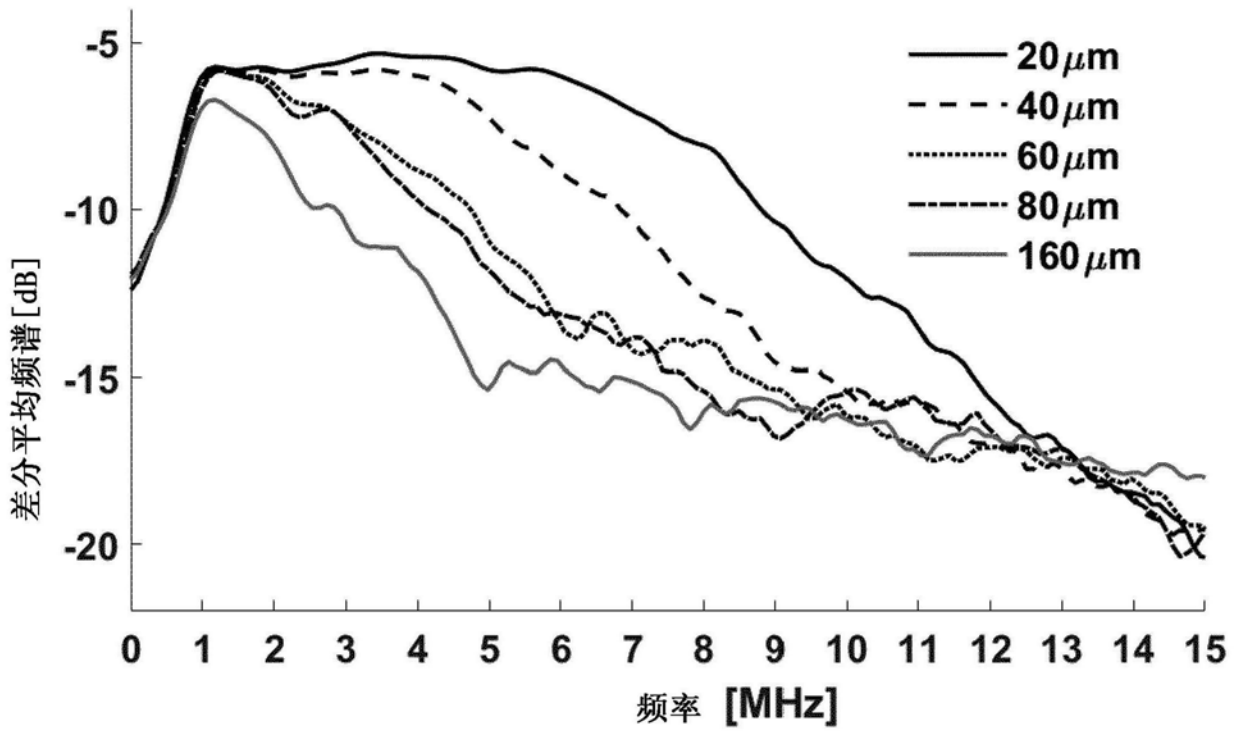


图7

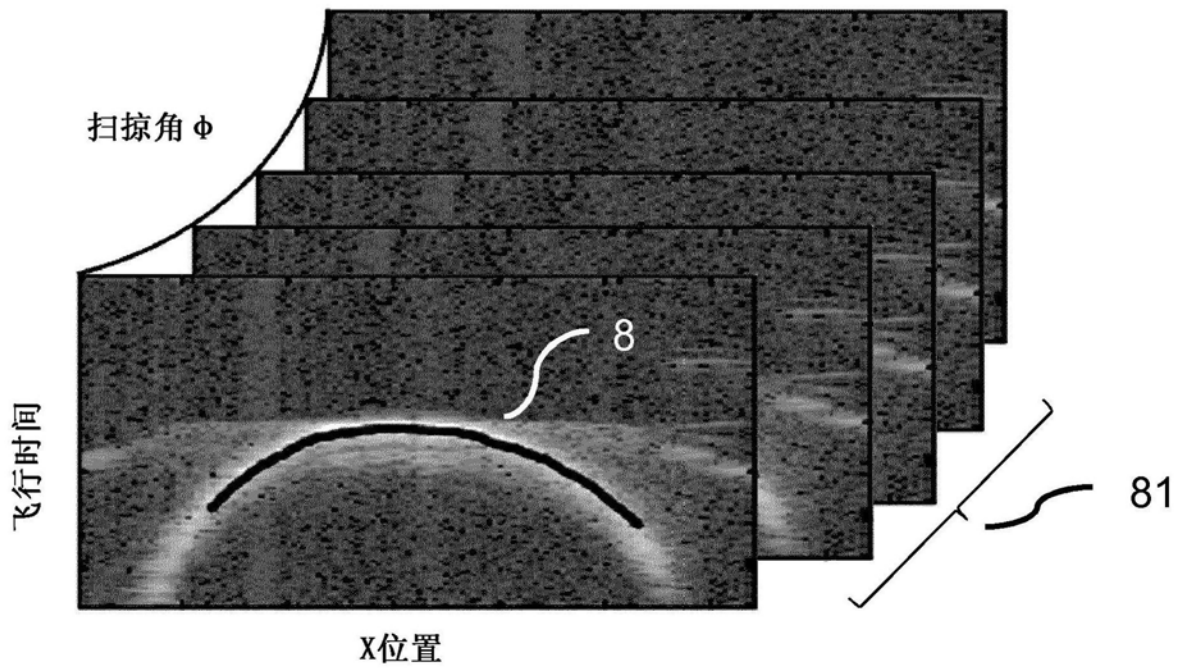


图8

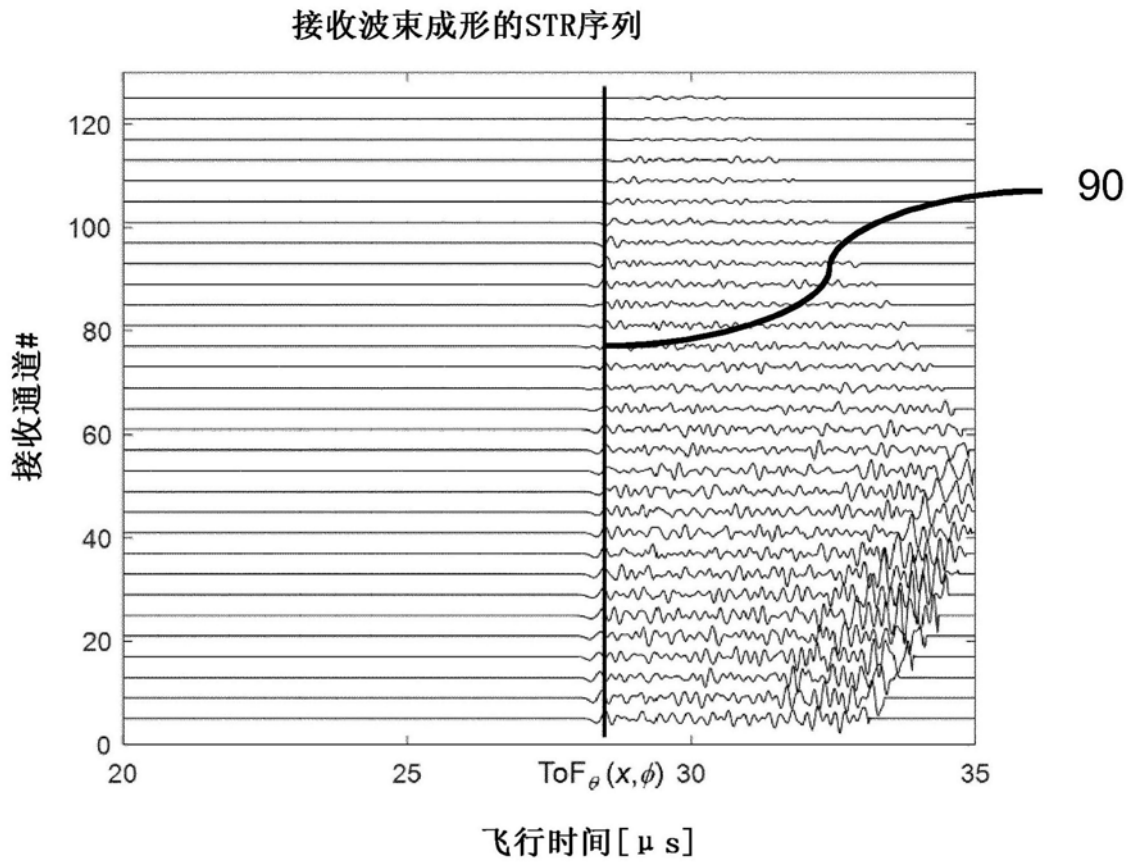


图9

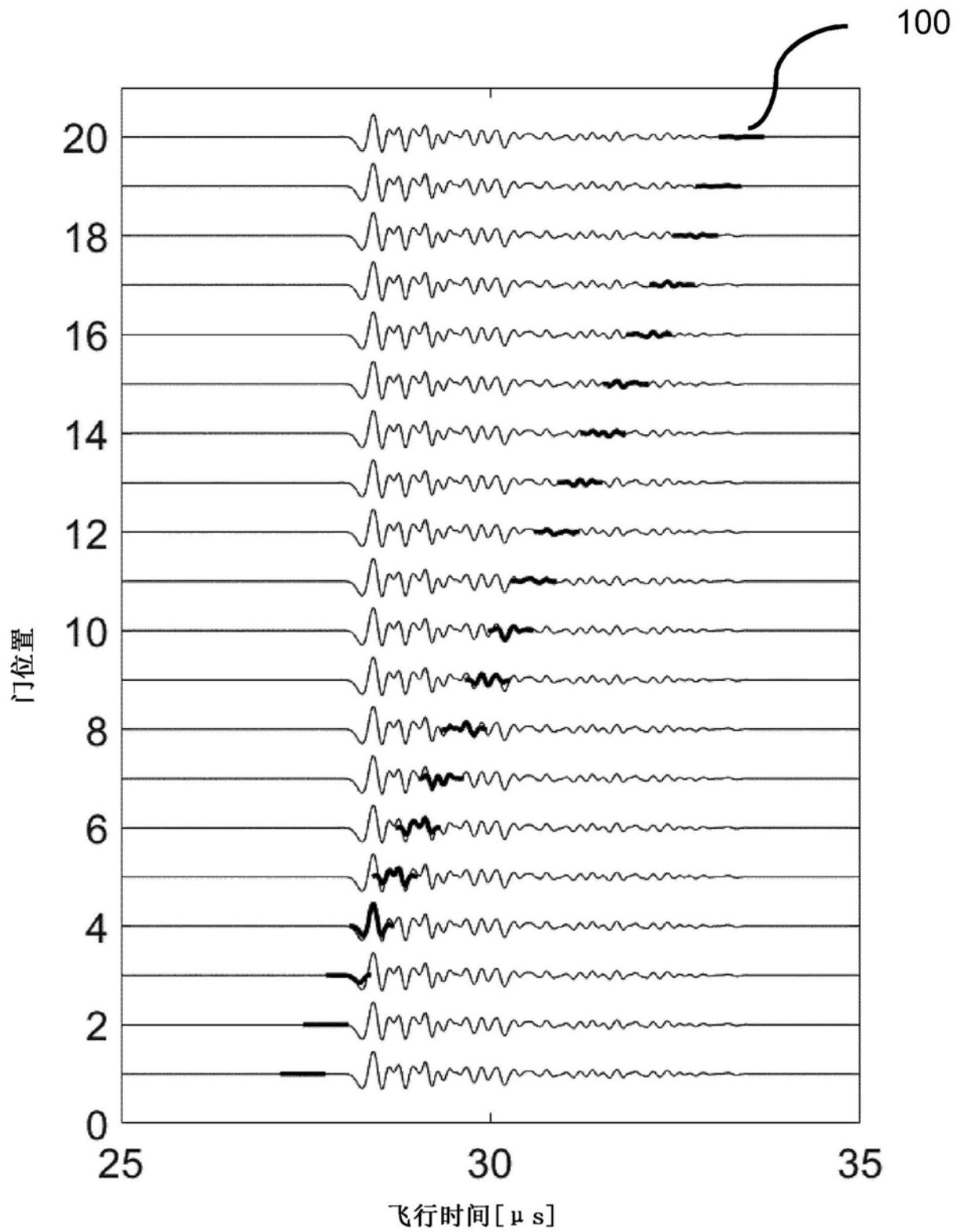


图10

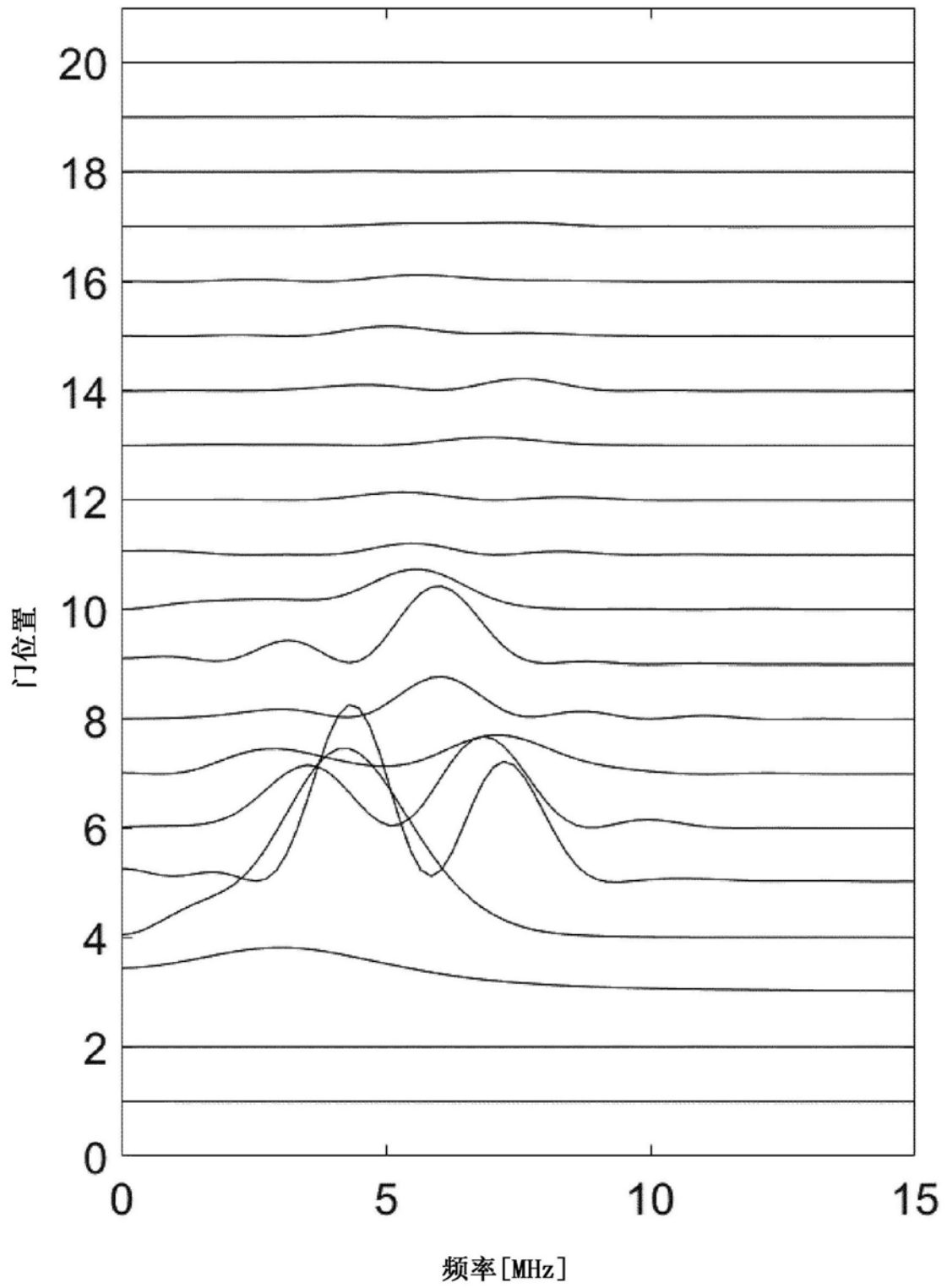


图11

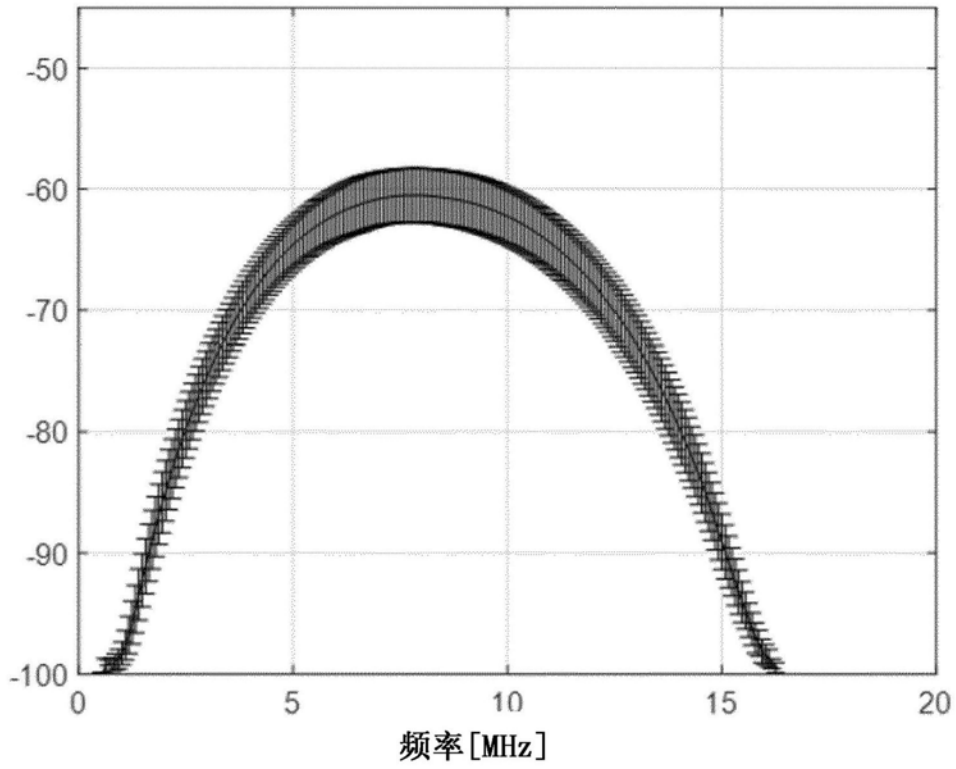


图12

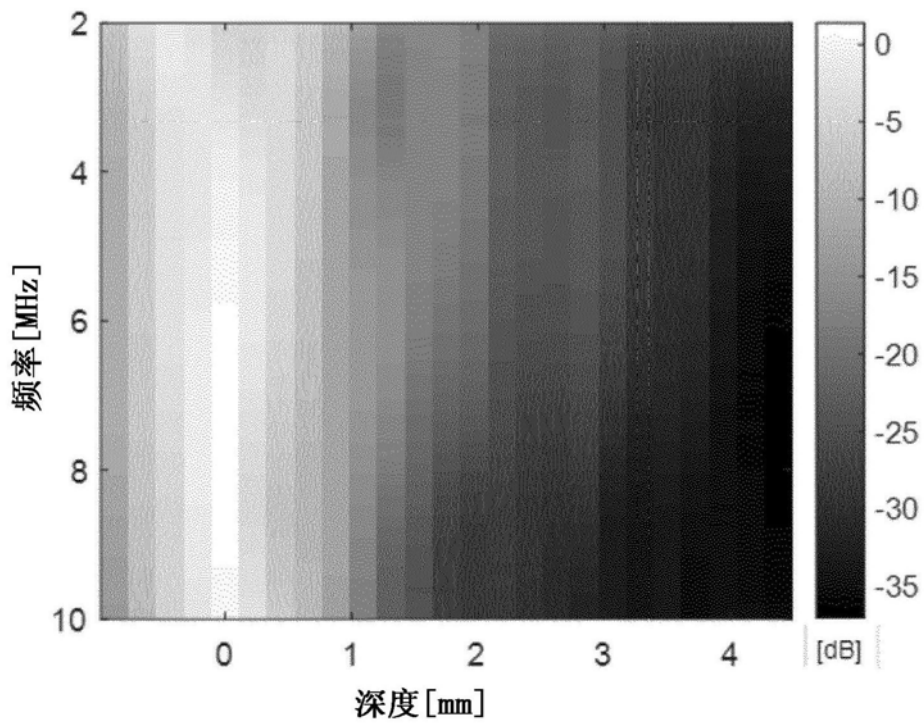


图13

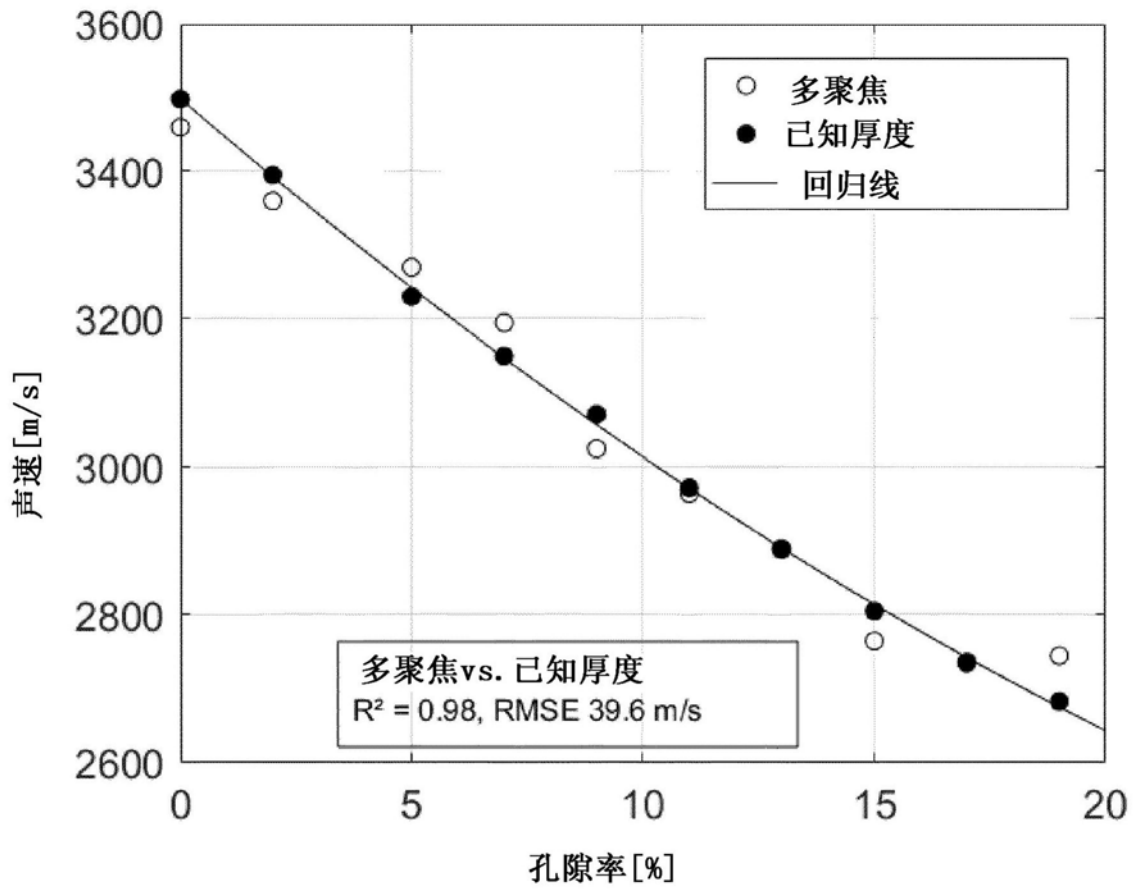


图14

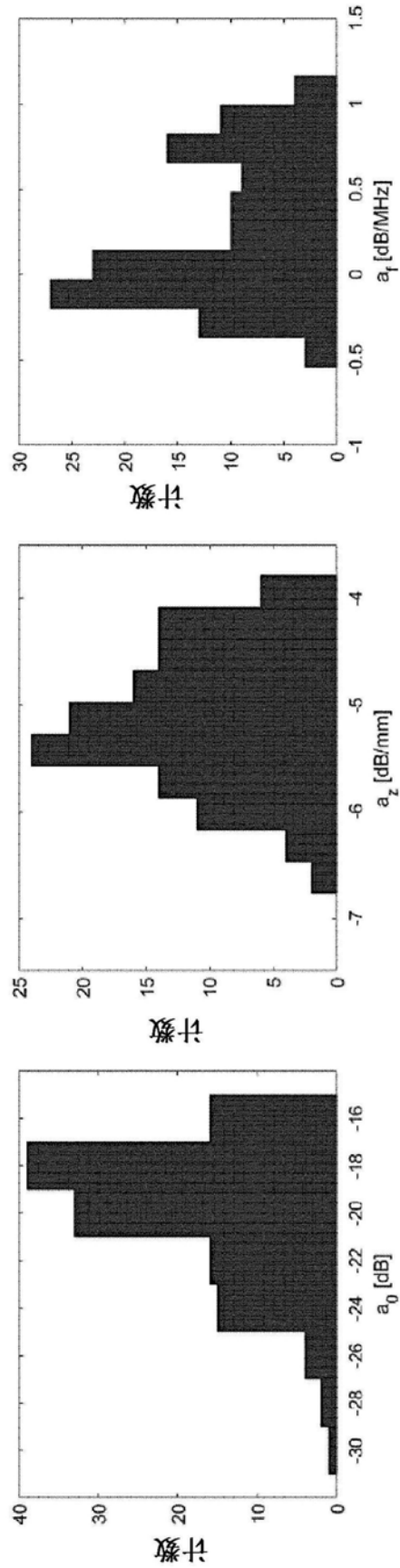


图15

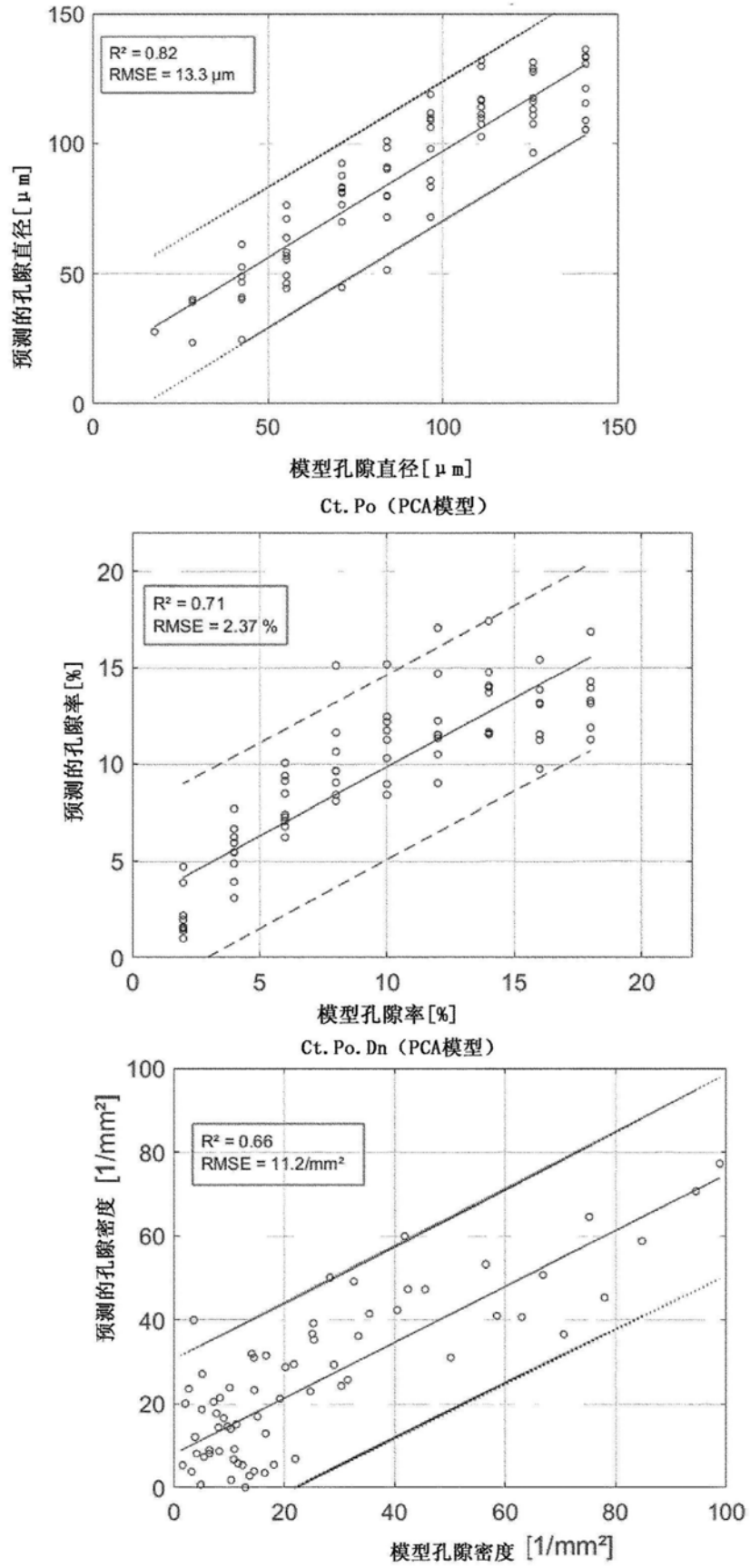


图16

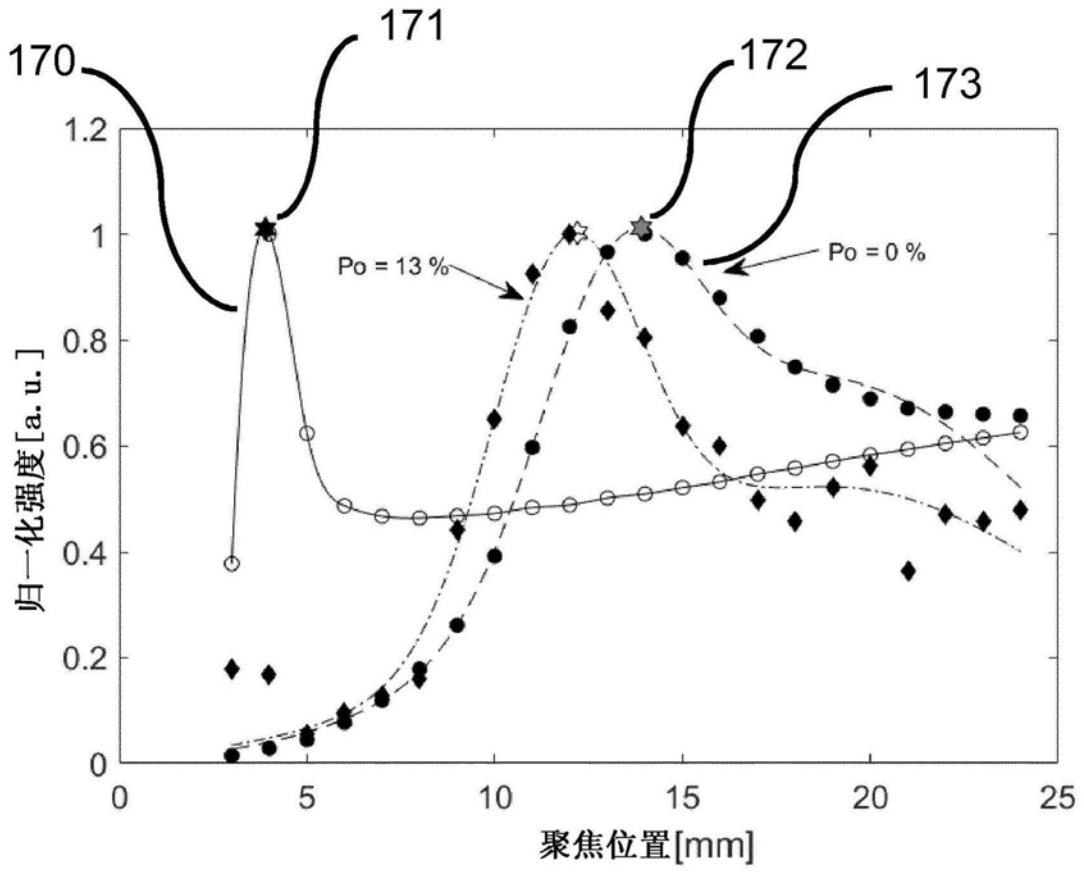


图17

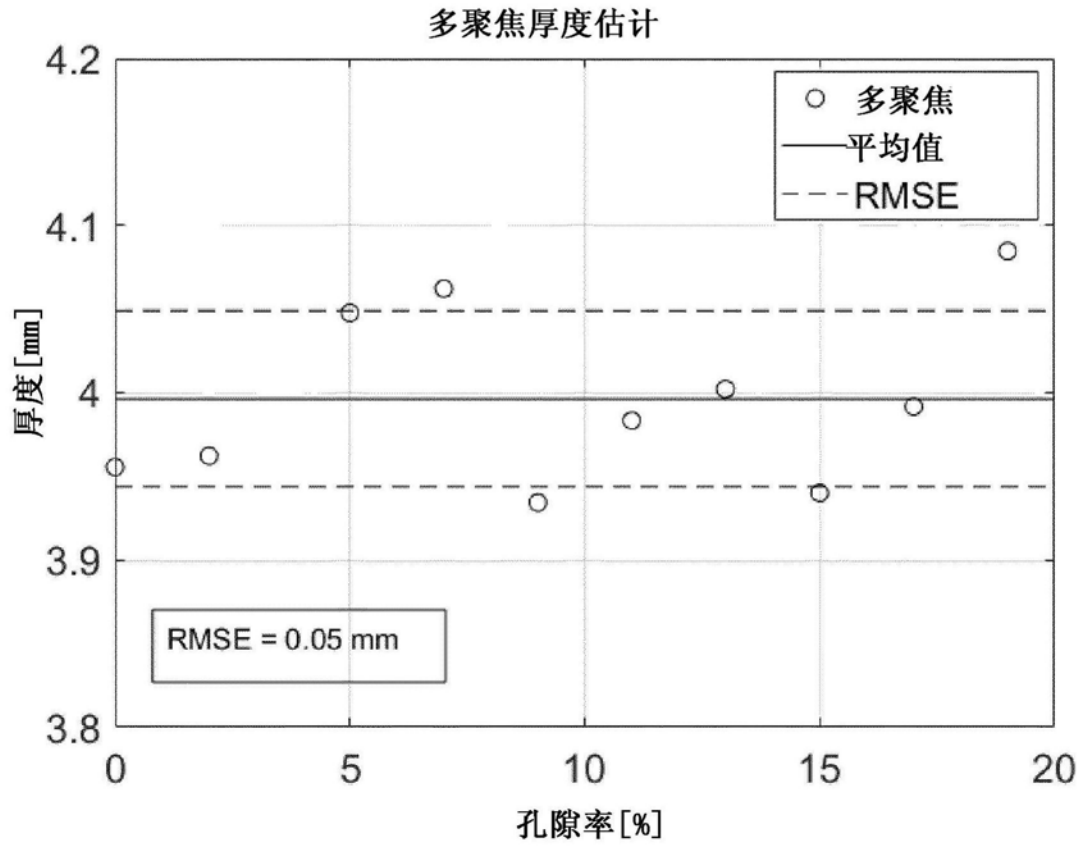


图18

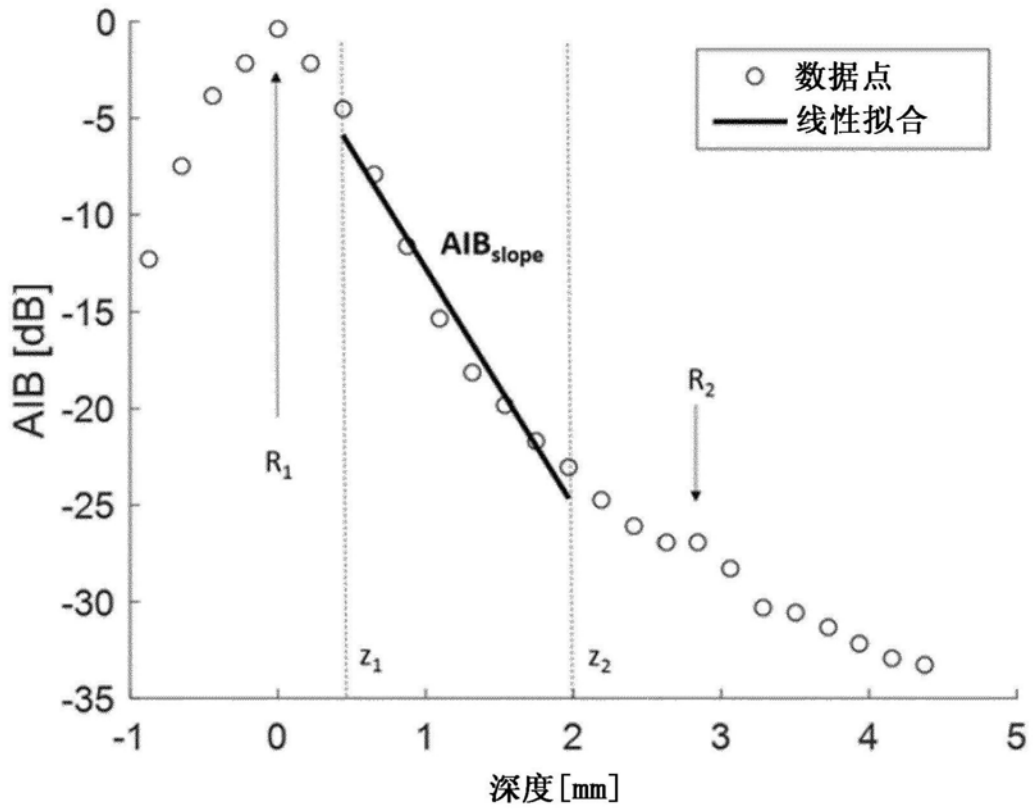


图19

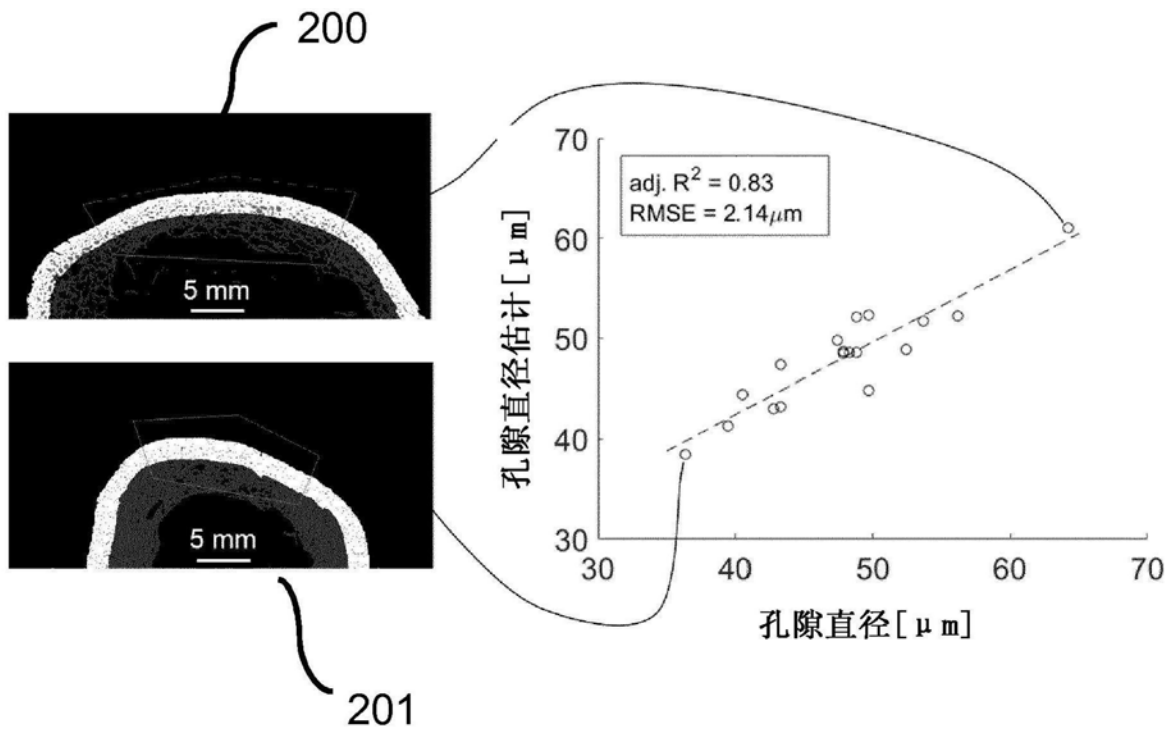


图20

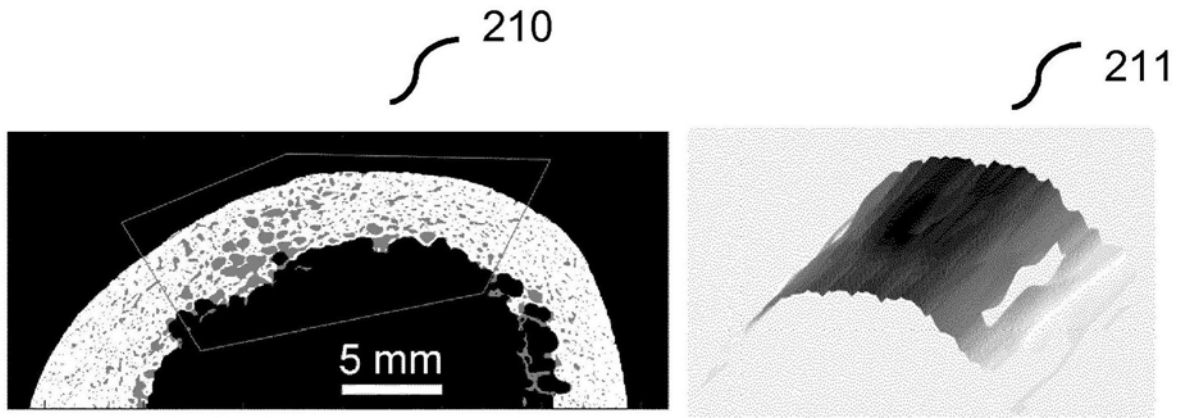


图21

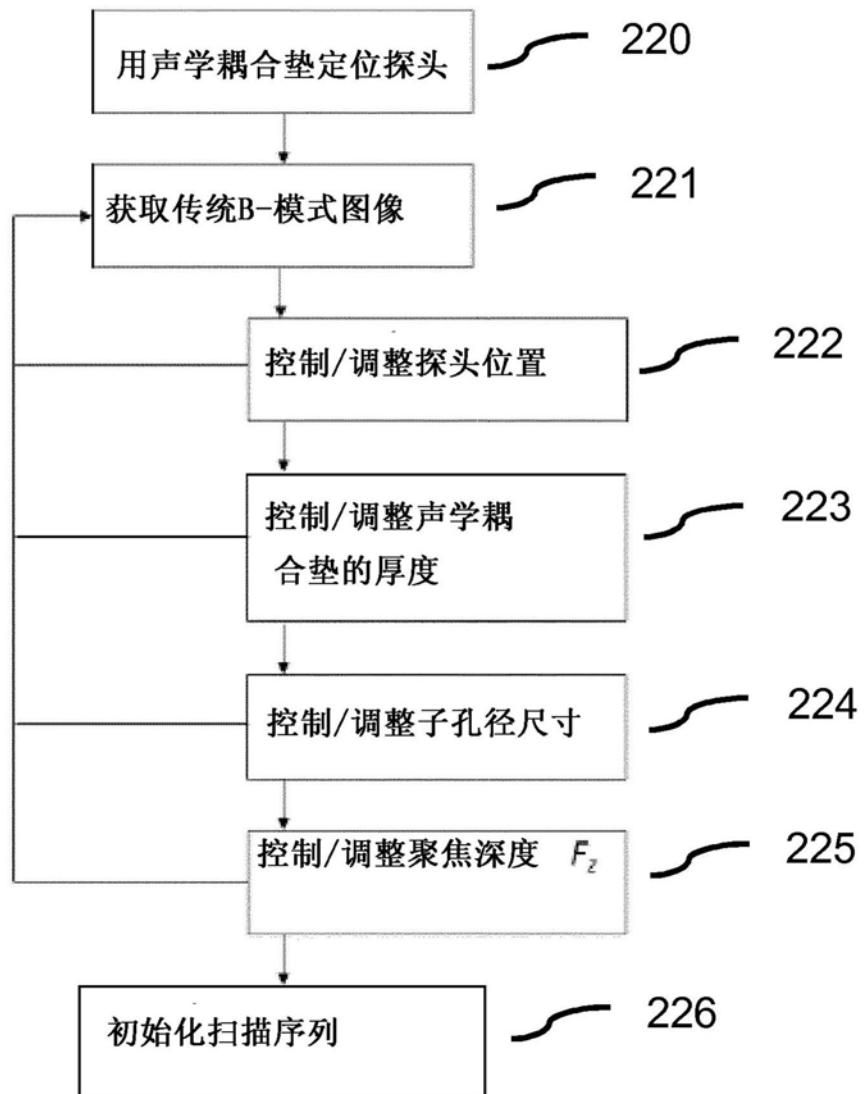


图22

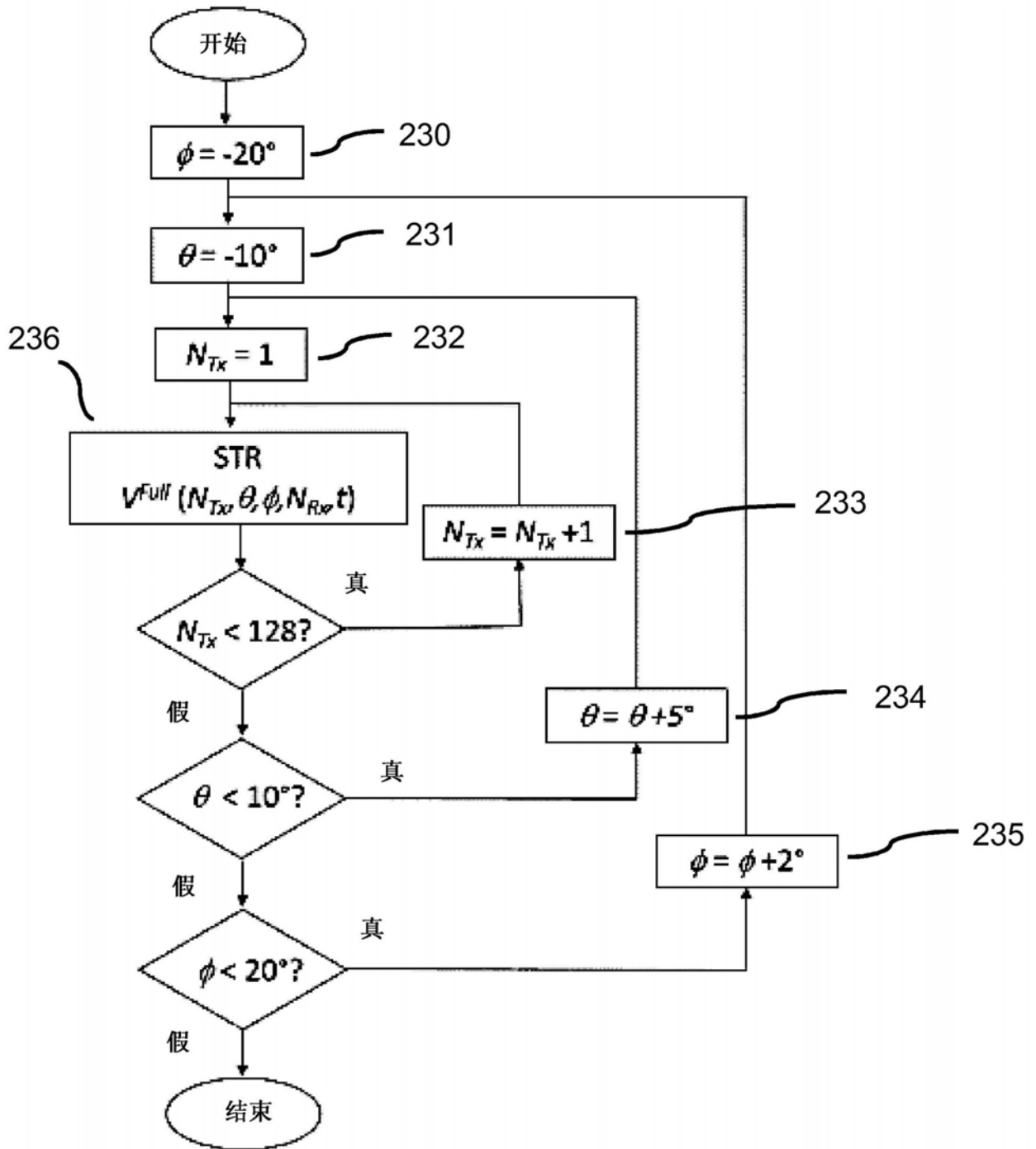


图23

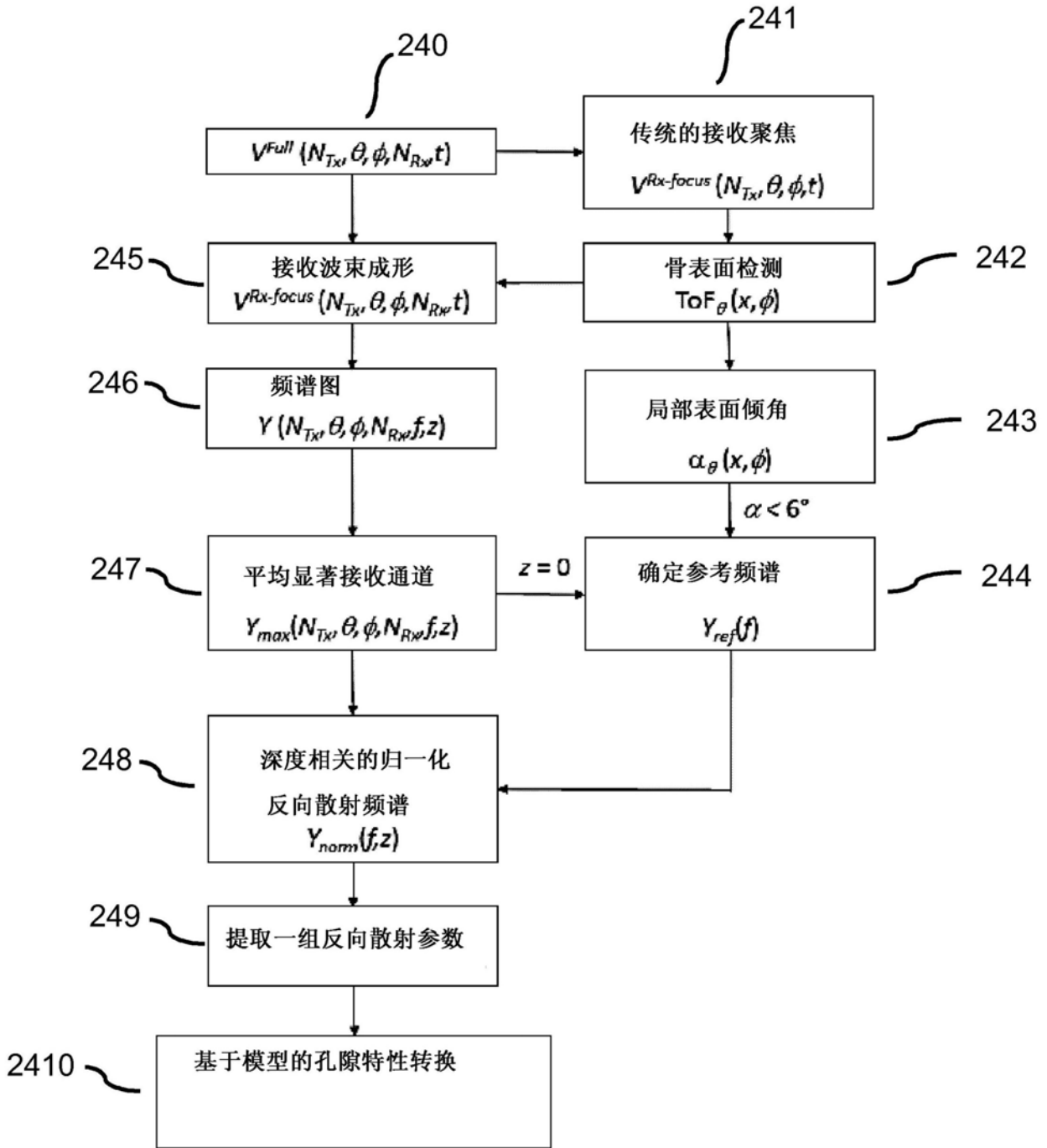


图24

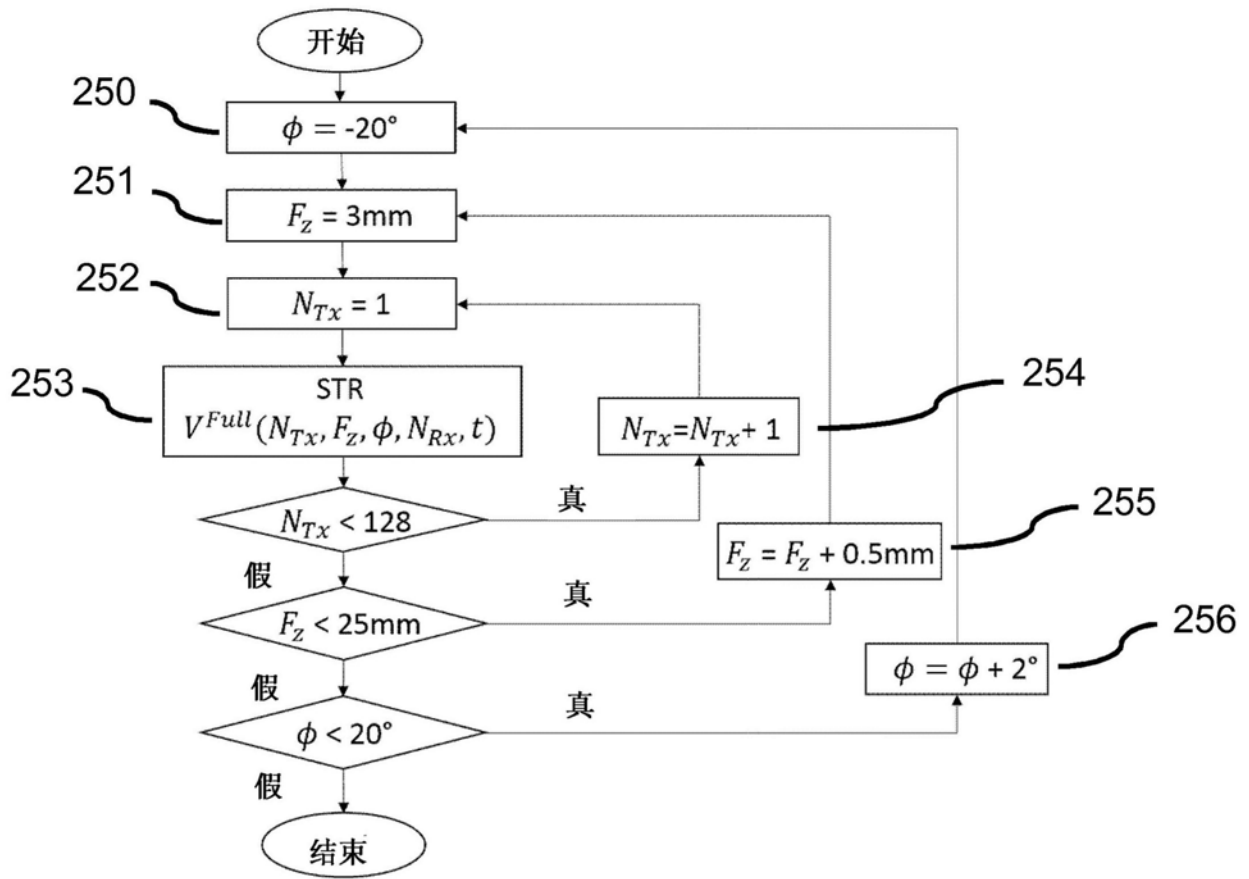


图25

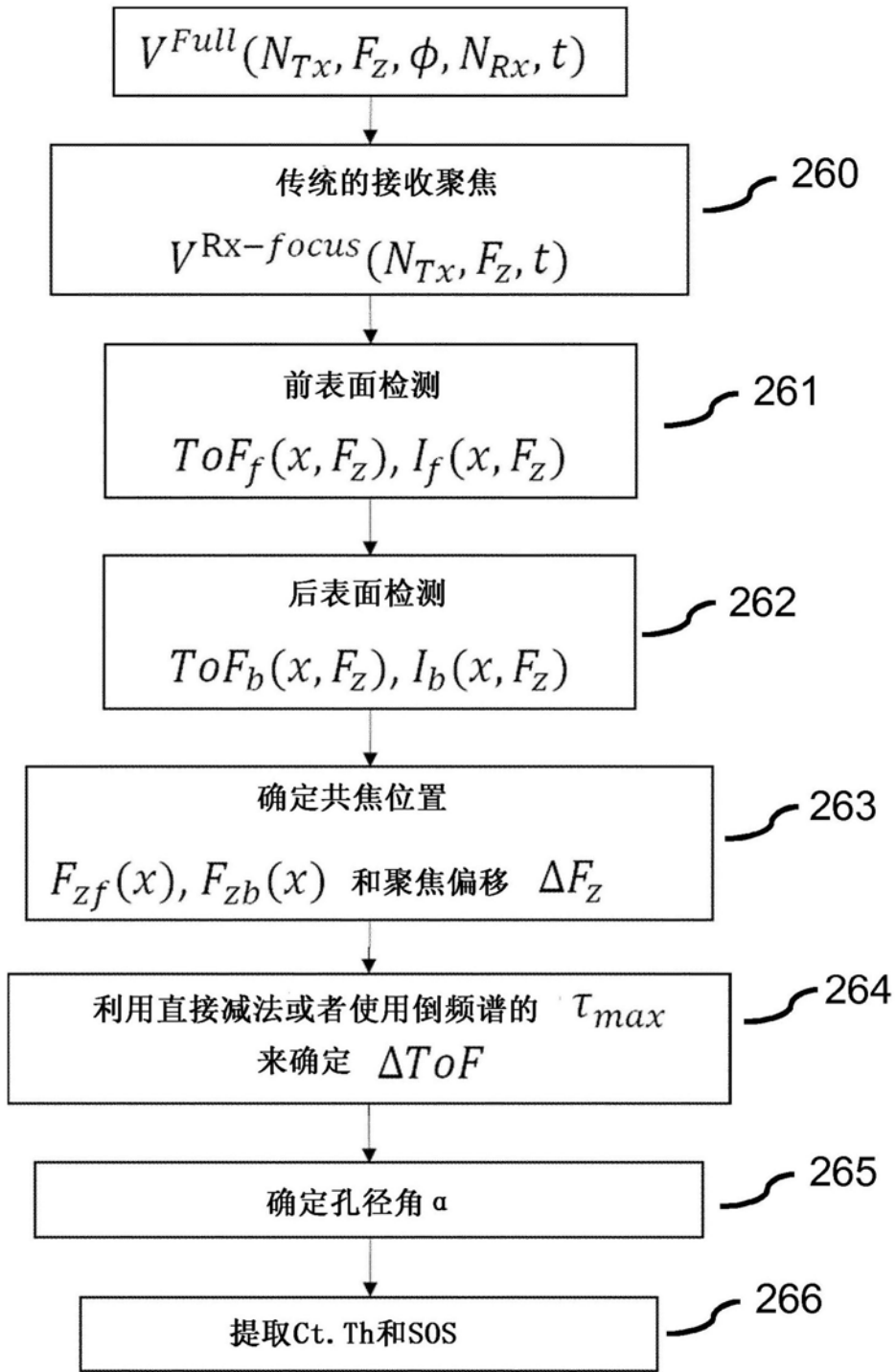


图26

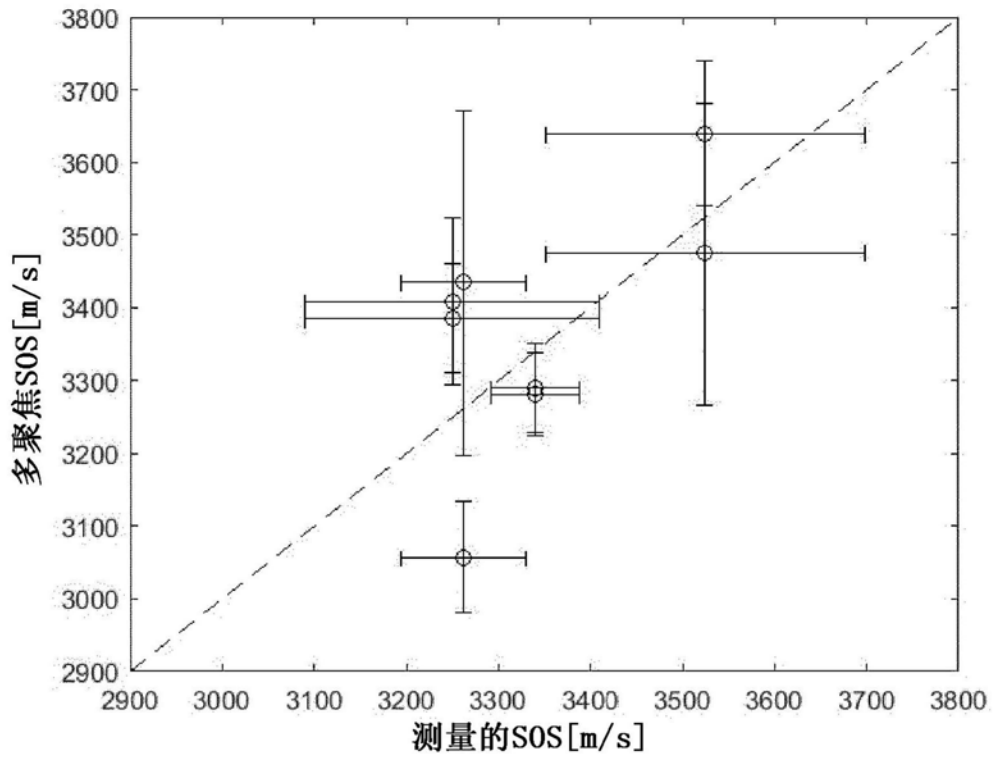


图27

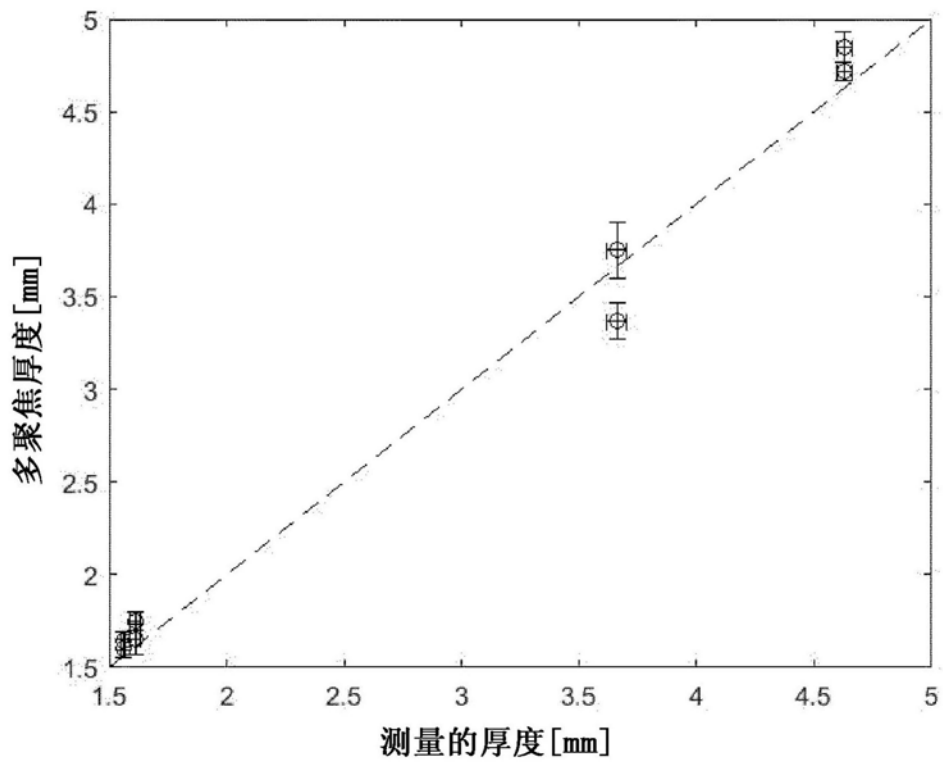


图28

专利名称(译)	用于测定皮质骨的系统、方法和计算机程序产品		
公开(公告)号	CN110769754A	公开(公告)日	2020-02-07
申请号	CN201880041032.2	申请日	2018-06-21
[标]申请(专利权)人(译)	夏里特柏林大学医学院		
申请(专利权)人(译)	夏里特柏林大学医学院		
当前申请(专利权)人(译)	夏里特柏林大学医学院		
[标]发明人	杜娟		
发明人	凯·劳玛 杜娟 詹鲁卡·约里		
IPC分类号	A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/0875 A61B8/4281 A61B8/5223 A61B8/587 G16H50/30		
代理人(译)	张伟峰 夏凯		
优先权	2017177198 2017-06-21 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于确定皮质骨的系统，包括：超声换能器，其被配置成将超声波发射到感兴趣区域，并且接收从感兴趣区域反向散射的反向散射超声波，其中感兴趣区域包括皮质骨；以及评估单元，其被配置成通过评估反向散射超声波来确定皮质骨中的孔隙尺寸、骨厚度和声速中的至少一个。此外，提供了一种用于确定皮质骨的方法。一种计算机程序产品，当该计算机程序产品由处理器执行时，执行该方法。

