(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105377145 B
(45)授权公告日 2019.10.18

(21)申请号 201480029807.6

(22)申请日 2014.05.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105377145 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(30)优先权数据
61/827,369 2013.05.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2014/050480 2014.05.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/186899 EN 2014.11.27

(73)专利权人 森尼布鲁克研究所
地址 加拿大安大略省

(72)发明人 A·萨德吉-奈尼 H·塔达扬
G·J·恰尔诺塔 O·法露

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 侯颖媖

(51)Int.Cl.
A61B 8/08(2006.01)
A61B 5/103(2006.01)
G01N 29/44(2006.01)
G01N 33/483(2006.01)

(56)对比文件
US 4817015 A,1989.03.28,
US 4817015 A,1989.03.28,
US 2010/0098306 A1,2010.04.22,
US 2010/0098306 A1,2010.04.22,
WO 2012/065151 A1,2012.05.18,
US 2005/0165290 A1,2005.07.28,
US 2010/0106423 A1,2010.04.29,
US 4858124 A,1989.08.15,
LIZZI et al.Statistics of Ultrasonic Spectral Parameters for Prostate and Liver Examinations.《IEEE Transactions on Ultrasonics,Ferroelectrics,and Frequency Control》.1997,第44卷(第4期),935-942.

审查员 张玲玲

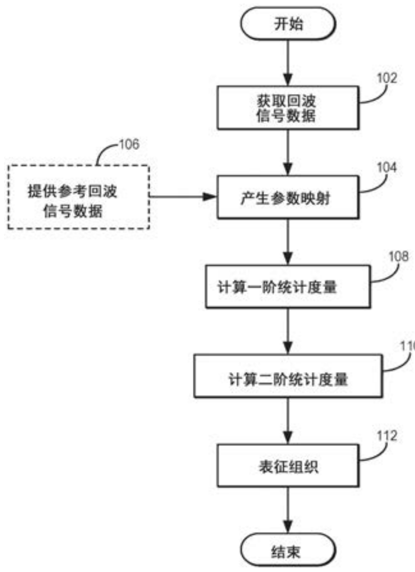
权利要求书2页 说明书12页 附图7页

(54)发明名称

用定量超声参数映射的一阶和二阶统计来分类和表征组织的系统和方法

(57)摘要

用定量超声技术来分类组织的系统和方法。从在超声扫描期间从感兴趣区域中获取的原始回波信号数据中直接计算参数并且使用这些参数来产生参数映射。在使用参考数据归一化该回波信号数据之后计算这些参数以减少仪器设置中的变化、超声波束衍射和衰减效应的影响。一阶和二阶统计度量是从这些参数映射中计算出的,并且被用于分类感兴趣区域中的组织或多种组织。使用这些系统和方法,可以利用不同的分类等级来分类组织。例如,表征为恶性癌的组织可被附加地分级(例如,等级I,II或III)。



1.一种用超声系统将组织分类成与特定组织学状态相关联的方法，所述方法的步骤包括：

a)使用所述超声系统从包含所述组织的感兴趣区域中获取超声回波信号数据；

b)从所获取的超声回波信号数据产生至少一个参数映射，所述至少一个参数映射具有与从所获取的超声回波信号数据中计算的参数相关联的像素值；

c)计算所述至少一个参数映射的至少一个一阶统计度量；

d)计算所述至少一个参数映射的至少一个二阶统计度量；以及

e)使用所计算的至少一个一阶统计度量和所计算的至少一个二阶统计度量将所述组织分类成与特定组织学状态相关联，

其中，步骤b)包括计算所述超声回波信号数据的归一化功率谱并通过从归一化的功率谱计算所述参数来产生所述至少一个参数映射。

2.如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述至少一个参数映射具有与参数相关联的像素值，所述参数包括中频带拟合、频谱斜率、频谱0-MHz截距、散射体之间的间隔、有效散射体直径以及有效声学浓度中的至少一个。

3.如权利要求1所述的方法，其特征在于，步骤c)中计算的所述至少一个一阶统计度量是平均值、标准差、斜度以及峰度中的至少一个。

4.如权利要求1所述的方法，其特征在于，步骤d)中计算的所述至少一个二阶统计度量是对比度、能量、均匀性、相关性、自相关性、不相似性、灰度级共生矩阵可变性、熵、群集阴影、群集突出以及最大概率中的至少一个。

5.如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述组织学状态是正常组织学状态和异常组织学状态中的至少一个。

6.如权利要求1所述的方法，其特征在于，步骤e)包括对所计算的至少一个一阶统计度量和所计算的至少一个二阶统计度量执行判别分析。

7.如权利要求6所述的方法，其特征在于，所述判别分析是线性判别分析。

8.如权利要求1所述的方法，其特征在于，步骤b)包括使用所述超声系统来提供从影像中获得的参考回波信号数据并使用所提供的参考回波信号数据来计算归一化的功率谱从而使得在归一化的功率谱中最小化来自所述超声系统的影响。

9.如权利要求1所述的方法，进一步包括通过比较所述组织的特定组织学状态与所述组织的预先已知的组织学状态来确定所述组织的组织学状态中的变化的步骤。

10.如权利要求9所述的方法，进一步包括当组织学状态中所确定的变化指示所述组织对先前治疗的特定响应时确定治疗策略的步骤。

11.如权利要求10所述的方法，其特征在于，在组织学状态中所确定的变化指示凋亡。

12.一种用超声系统来产生指示组织的组织学状态的成像生物标志物的方法，所述方法的步骤包括：

a)使用所述超声系统从组织获取超声回波信号数据；

b)从所获取的超声回波信号数据产生至少一个参数映射，所述至少一个参数映射具有与从所获取的超声回波信号数据中计算的参数相关联的像素值；

c)计算所述至少一个参数映射的至少一个一阶统计度量；

d)计算所述至少一个参数映射的多个二阶统计度量；以及

e)通过确定所计算的至少一个一阶统计度量和所计算的多个二阶统计度量的组合来产生成像生物标志物,所述组合与将所述组织分类成与特定组织学状态相关联的期望的准确度相关,

其中,步骤b)包括计算所述超声回波信号数据的归一化功率谱并通过从归一化的功率谱计算所述参数来产生所述至少一个参数映射。

用定量超声参数映射的一阶和二阶统计来分类和表征组织的系统和方法

背景技术

[0001] 本发明的领域是用于定量超声(“QUS”)的系统和方法。更具体地,本发明涉及用于使用QUS将组织分类和表示为与特定组织学状态相关联的系统和方法。

[0002] 临床超声对于诊断癌症和其他疾病是一种有用的且非侵入的工具。除了超声的非侵入地区分恶性肿瘤与良性肿瘤的能力,依据其组织学等级来表示恶性肿瘤的能力对于区分病期和治疗设计是具有最高重要性的。由于在超声成像时期期间选可择许多仪器参数,当使用不同的超声机器时,或当应用不同的设置时,常规B-模式图像的对比解释变得困难。此外,B-模式图像缺乏关于软组织的微结构性质的信息。

[0003] 定量超声(“QUS”)技术,检查与仪器设置无关的组织的频率相关背散射,被认为克服此限制。这种技术被应用于活体内以揭示关于组织的底层微结构的信息或组织学状态,实现了疾病与非疾病的区分、活性与凋亡组织的区分、以及疾病在其子类型中的表征。特别地,包括有效散射体直径(“ESD”)和有效声学浓度(“EAC”)的参数证明有潜力在乳腺癌与纤维腺瘤的小鼠肿瘤模型之间作出区分。然而,有效散射体尺寸与声学浓度的估计需要关于背散射模型的先验知识,在组织特殊组织的情况下表征通常会很复杂。

[0004] 为了避免复杂的模型拟合,对于组织表征提出了经由射频(“RF”)回波信号频谱的线性回归分析所提取的基本频谱参数,包括中频带拟合(“MBF”)、频谱斜率(“SS”)、以及频谱0-MHz截距(“SI”)。这种定量参数以前被用于表征多种类型的组织异常,包括前列腺、淋巴结和心肌中的那些,以及用于检测凋亡细胞死亡。通过将超声功率谱模型化为声学阻抗自相关函数,已经证明SS可与有效散射体尺寸相关,SI可与声学浓度相关,以及MBF可与有效散射体尺寸与声学浓度两者有关。可选地,散射体间隔(也被已知为散射体之间的间隔(“SAS”))已经被研究作为组织表征参数,当关系的组织在其结构组织中包含可检测的周期性。在此情况下,散射体间隔已被应用于表征人类乳腺肿瘤,通过将它们分类成正常、纤维腺瘤、单一癌或浸润的乳头状癌。其他研究也调查出SAS用于表征肝脏的扩散疾病的潜力。

[0005] 尽管以上讨论的常规定量超声平均参数描述了组织微结构的频率相关性质,但是它们的参数化映射的纹理特征可通过量化灰度级转变的图案来提供二阶统计。数个以前的研究已经应用了超声B-模式图像的纹理特征以在恶性与良性乳腺肿瘤之间作出区分。在此组织分类技术后面的原理是恶性肿瘤趋向于表现为不均匀的内部回波,而良性肿瘤通常显示均匀的内部回波。在此应用中,纹理分析技术旨在基于超声灰度级变换来提取组织内部回波性质或“纹理”,并且因此可定义可区分的特性。然而,常规B-模式图像也可表示由于仪器设置中的变化、超声波束衍射、以及衰减效应导致的纹理估计中的不期望的变化。

[0006] 因此,将期望提供用于使用超声将组织分类成与特殊组织学状态相关联而没有与分析B-模式图像相关联的准确度上的限制的系统及方法。有利地,这种系统和方法将能够基于组织学状态来分类组织,该组织学状态包括总分类(例如正常的、癌的)和子类型分类(例如,肿瘤等级、肝纤维化病期)。

发明内容

[0007] 本发明通过提供用于通过分析定量超声参数映射的一阶和二阶统计来分类组织的系统和方法，克服了前述缺点，其中，充分地减少了由于仪器设置中的变化、超声波束衍射、以及衰减效应而导致的纹理估计中的不想要的变化。

[0008] 本发明一方面提供用于使用超声系统将组织分类成与特定组织学状态相关联的方法。使用超声系统从包含组织的感兴趣区域获取超声回波信号数据。从所获取的超声回波信号数据产生至少一个参数映射。至少一个参数映射具有与从所获取的超声回波信号数据中计算的参数相关联的像素值。计算至少一个参数映射的至少一个一阶统计度量，诸如平均数。也计算至少一个参数映射的至少一个二阶统计度量，诸如对比度、能量、均匀性或相关性。然后，使用计算的至少一个一阶统计度量和计算的至少一个二阶统计度量将该组织分类为与特定组织学状态相关联。

[0009] 本发明另一方面提供用超声系统产生指示组织的组织学状态的成像生物标志物的方法。使用超声系统从组织中获取超声回波信号数据。然后从所获取的超声回波信号数据产生至少一个参数映射。该至少一个参数映射具有与从所获取的超声回波信号数据计算的参数相关联的像素值。计算至少一个参数映射的至少一个一阶统计度量，同时计算该至少一个参数映射的多个二阶统计度量。然后通过确定该计算的至少一个一阶统计度量和该计算的多个二阶统计度量的组合来产生成像生物标志物，该组合与将该组织分类为与特定组织学状态相关联的期望的准确度相关。期望的准确度可以是期望的特异性、灵敏度或其组合。

[0010] 本发明的先前以及其他方面和优点将根据以下描述而显现。在该描述中，参考形成其一部分且作为说明示出本发明的优选实施例的附图。这样的实施例不必要表示本发明的全部范围，然而对权利要求和本法作出参考以用于解释本发明的范围。

附图说明

[0011] 图1是阐明使用定量超声和定量超声参数映射的一阶与二阶统计度量来表征组织的方法的示例的步骤的流程图；

[0012] 图2A是使用四个参数的平均数获得的典型判别函数的平面上的区域映射上覆盖的不同肿瘤等级采样的示例散布点；

[0013] 图2B是使用四个参数的二阶统计获得的典型判别函数的平面上的区域映射上覆盖的不同肿瘤等级采样的示例散布点；

[0014] 图2C是使用四个参数的平均数与二阶统计两者获得的典型判别函数的平面上的区域映射上覆盖的不同肿瘤等级采样的示例散布点；

[0015] 图3是与对应的参数映射的对比度、相关性、均匀性和能量参数结合的有效散射体直径(“ESD”)的平均数的线性判别分析函数的示例散布点；

[0016] 图4是可被配置为实施本发明的实施例的示例计算机系统的框图；

[0017] 图5示出对正常(对照)肝和脂肪肝获取的不同QUS频谱(一阶)和纹理(二阶)参数的平均值的一系列点；

[0018] 图6A是具有对正常(对照)肝和脂肪肝获取的数据的MBF能量与MBF相关性参数的平面上的示例散布点，其中在与该平面相关联的组合参数上使用线性判别分析来分类两种

组织类型的样本且分类边界被示为虚线；

[0019] 图6B是具有对正常(对照)肝和脂肪肝获取的数据的MBF能量与SS参数的平面上的示例散布点,其中在与该平面相关联的组合参数上使用线性判别分析来分类两种组织类型的样本且分类边界被示为虚线；

[0020] 图6C是具有对正常(对照)肝和脂肪肝获取的数据的SS能量与SS参数的平面上的示例散布点,其中在与该平面相关联的组合参数上使用线性判别分析来分类两种组织类型的样本且分类边界被示为虚线；

[0021] 图6D是具有对正常(对照)肝和脂肪肝获取的数据的SI能量与SI参数的平面上的示例散布点,其中在与该平面相关联的组合参数上使用线性判别分析来分类两种组织类型的样本且分类边界被示为虚线。

具体实施方式

[0022] 在此描述一些用于使用定量超声技术来表征组织的系统和方法。从在超声扫描期间从感兴趣区域中获取的原始回波信号数据直接计算参数。优选地,在使用参考数据来归一化回波信号数据之后计算这些参数以减少仪器设置中的变化、超声波束衍射和衰减效应的影响。例如,可计算定量超声(“QUS”)参数,诸如中频带拟合(“MBF”)、频谱斜率(“SS”)、频谱0-Mhz截距(“SI”)、散射体之间的间隔(“SAS”)、有效散射体直径(“ESD”)、以及有效声学浓度(“EAC”),从中产生了与感兴趣区域相关联的参数映射从这些参数映射中计算一阶和二阶统计度量并被用于表征感兴趣区域中的组织或多种组织。使用这些系统和方法,可以以不同的分类等级来表征组织。例如,表征为恶性肿瘤的组织可被附加地分级(例如等级I,II,或III),而表征为纤维化肝的组织可基于肝纤维化的病期来附加地表征。如此,本文描述的系统和方法提供了组织的非侵入、高度准确的表征和分级。

[0023] 现在参见图1,描述示出了用于使用定量超声来表征组织的方法的示例的步骤的流程图。该方法通常起始于来自包含要被表征的组织的区域的超声回波信号数据的获取,如步骤102处指示。响应于发送到感兴趣区域的超声,获取回波信号数据(也被称为射频(“RF”)数据)。发送的超声优选为常规频率的,但也可以是高频超声。在一些示例中,也可以有益地使用低频和高频超声的组合,取决于组织的深度和期望成像分辨率。例如,较高超声频率能够增加成像分辨率,但代价是限制超声的穿透深度。例如,20-60MHz的范围内的超声频率可获得30-80μm的范围内的成像分辨率,然而1-20MHz的范围内的超声频率可获得30μm至1.5mm的成像分辨率。

[0024] 作为示例,可使用超声系统从对象获取回波信号数据,该超声系统工作在常规超声频率下,诸如6MHz或10MHz。可选地,超声系统可被操作来产生高频超声,诸如大于20MHz。可在数个不同取向的图像平面中获得回波信号。可选地,B-模式图像也可被获取并被用于识别包含要被表征的组织或多种组织的一个或多个感兴趣区域(“ROI”)。作为示例,然后可使用在相邻窗口之间具有或没有重叠的滑动窗口方法来分割每个选择的ROI。每个窗口被有利地按尺寸设计为大于获取可靠频谱参数所需的最小尺寸,该频谱参数与窗口长度无关。例如,窗口可被按尺寸设计为大于十个所发送超声的波长。

[0025] 从回波信号数据,产生一个或多个参数映射,如步骤104处指示。例如,参数映射是像素值表示了从原始回波信号数据中计算的定量超声参数的图像。这种参数的示例包括中

频带拟合("MBF")、频谱斜率("SS")、频谱0-MHz截距("SI")、散射体之间的间隔("SAS")、有效散射体直径("ESD")、以及有效声学浓度("EAC")。下面提供了可如何计算这些参数的示例。

[0026] 首先,可在选择的ROI的每个窗口中计算平均功率谱,通过采用汉宁(Hanning)门控RF回波$e_s(t,x_i)$的傅立叶变换的平方量和对在RF线上结果x_i,i=N,N+1,…,M求平均值。

[0027] 为了作出系统无关的分析,可使用参考数据在滑动窗口基础上归一化回波信号数据,从组织模拟影像(tissue-mimicking phantom)、平面反射镜等获取该参考数据。为此目的,可选择性地提供参考回波信号数据,如步骤106处指示。

[0028] 例如,嵌入有玻璃微球体的由琼脂凝胶组成的组织模拟影像可被用于获得参考回波信号数据。优选地,这种参考回波数据可被用于归一化平均功率谱,在该平均功率谱上将执行线性回归分析以提取数个定量超声参数,诸如MGB、SS和SI。

[0029] 作为另一个示例,诸如树脂玻璃(Plexiglas)平面反射器之类的平面反射器可被用于获得要在计算SAS时使用的参考回波信号以避免在组织模拟影像中由玻璃散射体影响组织中SAS的估计。优选以多个不同的深度获取从这种平面反射器中获得的参考回波信号数据以覆盖对象的区域中的潜在组织深度。作为示例,可利用1-6cm范围内的12个等间距深度。

[0030] 对于给定的数据窗口,可通过最近邻插值(nearest neighbor interpolation)来选择对应的参考窗口可使用从参考影像获得的RF回波$e_p(t,x_i)$来执行平均功率谱的频谱归一化以去除系统变换函数。窗口的平均归一化功率谱S(f)可被写成,

[0031]
$$S(f)=\frac{\sum_{i=N}^{M}\left|\mathrm{FFT}\left(e_s(t,x_i)\right)\right|^2}{\sum_{i=N}^{M}\left|\mathrm{FFT}\left(e_p(t,x_i)\right)\right|^2} \quad (1);$$

[0032] 其中f是频率而FFT(…)是快速傅立叶变换算符。然后线性回归分析,诸如最小二乘法拟合,可被应用到平均归一化的功率谱以如下提取MBF、SS和SI参数:

[0033] $S(f)=SS\cdot f+SI$ (2);

[0034] $MBF=SS\cdot f_c+SI$ (3);

[0035] 其中f_c是分析带宽的中心处的频率,其可以为-6dB频率带宽。更一般地,可经验性地(诸如从参考影像的功率谱)确定带宽,

[0036] 作为一个示例,可使用回波信号的自回归("AR")模型来估计SAS。该AR模型将平稳随机过程的输出预测为其输出的先前采样的线性组合,这可被写为,

[0037]
$$\hat{e}_s[t]=\sum_{k=1}^{p}a_k\hat{e}_s[t-k]+w[t] \quad (4);$$

[0038] 其中a_k是AR系数,w[t]是白噪声输入序列,而p是AR模型的阶数。如下可通过傅立叶变换方程(4)的两侧来获得功率谱$|X(f)|^2$,

[0039] $$\left|X(f)\right|^2=\frac{\delta^2}{\left|1+\sum_{k=1}^{p}a_k e^{-j2\pi fk}\right|^2} \quad (5).$$

[0040] 类似方程(1)，获得归一化的AR功率谱$S_{AR}(f)$，除了分子为AR估计的功率谱$|X(f)|^2$，而分母为参考回波数据$e_r(t_n)$（诸如从如上所述的平面反射器获得的）。$e_r(t_n)$中的下标“n”表示获取参考回波数据的离散深度间隔。并且，在一些情况下，参考回波数据$e_r(t_n)$可以与横向位置x_i无关，而可在整个变换宽度L上横向地对参考功率谱求平均值以获得平滑的平均功率谱。更一般地，

[0041] $$S_{AR}(f,x_i)=\frac{\sum_{i=N}^{M}\left|X(f,x_i)\right|^2}{\sum_{i=N}^{M}\left|\mathrm{FFT}\left(e_r(t_n,x_i)\right)\right|^2} \quad (6).$$

[0042] 然后归一化的AR功率谱的自相关可被计算为，

[0043] $$R_{ff}(\Delta f)=\sum_{\Delta f=1}^{N}S(f)S(f-\Delta f) \quad (7);$$

[0044] 这被称为频谱自相关（“SAC”）。SAS对应于频率延迟Δf，其中在SAC中出现第一峰值Δf_p，因此SAS可被计算为，

[0045] $$SAS=\frac{c}{2\Delta f_p} \quad (8);$$

[0046] 其中c为感兴趣组织中的声音的平均速度。作为一个示例，对于包含脂肪组织和实质(parenchymal)组织两者的正常乳腺组织，可假定1455m/s的声速，而对于乳腺肿瘤，可假定1540m/s的声速。这些值与乳腺中声音的速度的断层摄影测量是一致的。

[0047] 可从回波信号数据计算的其他定量超声参数是有效散射体直径（“ESD”）和有效声学浓度（“EAC”），其可通过将理论上的组织背散射模型拟合到来自感兴趣组织的所测背散射信号来估计。例如，估计的和理论上的背散射系数（“BSC”）可被用于计算ESD和EAC。

[0048] BSC$\sigma_b(f)$被定义为差分背散射横截面每单位体积并且通过比例因子与归一化的采样功率谱S(f)相关，该比例因子包括门长度Δz、孔径区域A_0、以及转换器与门控ROI的近端表面之间的距离R。因此BSC可被如下地计算出：

[0049] $$\sigma_b(f)=\frac{1.45\cdot R^2}{(A_0\cdot\Delta z)S(f)} \quad (9);$$

[0050] 最初对于单元件转换器建立了方程(9)中的BSC的公式。为了临床超声应用，其中使用了线性阵列转换器，可使用参考影像技术来估计BSC，

[0051] $$\hat{\sigma}_{bs}(f)=\frac{S_s(f)}{S_r(f)}\sigma_{br}(f)e^{4(\alpha_s-\alpha_r)\left(R+\frac{\Delta z}{2}\right)} \quad (10);$$

[0052] 其中下标s表示采样而下标r表示参考，以及α是衰减系数。

[0053] 一旦获得了ROI在采样中的BSC估计，ROI的平均ESD与EAC就可通过估计的和理论上的BSC的最小二乘法拟合。对于理论上的BSC，可使用高斯形式因子。高斯形式因子描述了球面散射体，其声学阻抗随着周围材料连续地变化。与基于相干散射体的检测的SAS估计对比，高斯形式因子是用于估计非相干散射体的性质的模型。此形式因子被证明是有用的，以用于表征乳腺癌和人类淋巴结的小鼠模型。

[0054] 计算了在步骤104中产生的一个或多个参数映射的至少一个一阶统计度量，如步骤108指出。通常从测量图像中出现的某一像素的概率的函数中计算一阶统计，因此，该一阶统计取决于各个像素值而不是邻近像素值的互相作用。作为示例，该一阶统计度量可以是参数映射的平均值。可选地，一阶统计度量可以是参数映射的标准差、斜度(skewness)或峰度(kurtosis)。

[0055] 同样计算了在步骤104中产生的一个或多个参数映射的至少一个二阶统计度量，如步骤110指出。通常，从测量图像中以某些偏置发生一对像素值的概率的概率函数中计算二阶统计。此概率函数通常被称为“共生矩阵”，因为它测量以给定偏置共同发生两个像素值的概率。共生矩阵的示例是灰度级共生矩阵(“GLCM”)。这些二阶统计通常可被称为图像的纹理特征。纹理分析在定量超声参数映射上的应用，其中经由前述归一化优选地去除了仪器相关性，提供了有利的信息以用于之后描述的组织表征技术。

[0056] GLCM统计地表示邻近像素之间的角度关系以及它们之间的距离。基于由GLCM提供的统计信息，可定义并提取若干纹理特征。作为示例，在步骤110中计算的二阶统计度量可包括对比度、能量、均匀性或相关性。可选地，二阶统计度量可包括其他二阶统计，包括自相关性、不一致性、GLCM方差、熵、群集阴影(cluster shade)、群集突出(cluster prominence)、以及最大概率。

[0057] 对比度(“CON”)表示一组像素中的最低强度和最高强度之间的差异的度量。能量(“ENE”)度量像素对的出现的频率并且将其能量量化为灰度级变换的频率的平方。均匀性(“HOM”)度量不同强度的像素对的发生率；因此，随着具有接近强度的像素对的频谱增加，HOM增加。相关性(“COR”)度量像素对之间的强度相关性。

[0058] 如下使用基于GLCM的纹理分析过程来处理计算的参数映射以提取前述的二阶统计度量(也可被称为纹理特征)。GLCM是$N_g \times N_g$矩阵，其中N_g是计算GLCM的图像(例如在此情况下的参数映射)中量化的灰度级数量。GLCM中的每个元素p(i,j)是以特定位移距离d和角度θ在i^{th}与j^{th}之间变化的统计概率值。因此，已知p(i,j)为$N_g \times N_g$ GLCM中的元素，上述纹理参数可如下定义为：

[0059] $$CON=\sum_{k=0}^{N_g-1}k^2\left(\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}p(i,j)\right)$$ 具有k=|i-j| (11)；

[0060] $$ENE=\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}p(i,j)^2$$ (12);

[0061] $$HOM=\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}\frac{p(i,j)}{1+|i-j|} \quad (13);$$

[0062] $$COR=\frac{\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}(i-\mu_x)(j-\mu_y)p(i,j)}{\sigma_x\sigma_y} \quad (14);$$

[0063] 其中μ_x和μ_y分别是GLCM的列和行的平均值，

[0064] $$\mu_x=\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}i\cdot p(i,j) \quad (15);$$

[0065] $$\mu_y=\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}j\cdot p(i,j) \quad (16);$$

[0066] 其中σ_x和σ_y分别是GLCM的列和行的标准差，

[0067] $$\sigma_x^2=\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}(i-\mu_x)^2\cdot p(i,j) \quad (17);$$

[0068] $$\sigma_y^2=\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}(j-\mu_y)^2\cdot p(i,j) \quad (18).$$

[0069] 对于每个参数映射可构造数个不同的GLCM。例如，考虑位于具有45度增量的0-135度的角度值的一至四个像素的位移距离d处的每个像素的邻点，可构造十六个对称的GLCM。然后可从每个QUS参数映射的相应GLCM中提取二阶统计度量或纹理特征从而对其求平均值以产生计算的二阶统计度量。此示例导致十六个二阶统计度量(对于MBF,SS,SI和SAS参数映射中的每个的CON,ENE,HOM和COR)可被应用于区别肿瘤或其他病理学疾病状态与正常组织，还用于对肿瘤分级和对其他疾病(诸如肝纤维化)区分病期。

[0070] 使用较早计算的至少一个一阶统计度量和至少一个二阶统计度量，表征了感兴趣区域中的组织，如步骤112中指出。例如，通过标识一阶和二阶统计度量的组合来表征组织，该组合表示了所定义的分类，诸如组织学状态、疾病发展状态或肿瘤等级。如此，定量超声参数映射的一阶和二阶统计度量的组合可被视为定义成像生物标志物，其指示组织的组织学状态。

[0071] 组织的组织学状态可包括组织的微观解剖是否是正常和健康的，或者组织的微观解剖是否在某些方面异常。作为数个不同的过程的结果，组织的微观解剖可被考虑为异常的。例如，当组织已癌变时，无论是否良性或恶性，或者由其他病理影响时，组织可被表征为具有异常组织学状态。作为一个示例，当组织是肝时，组织学状态可包括肝纤维化、非酒精性脂肪肝疾病(“NAFLD”)、肝硬化、以及肝组织的缺血性损伤。当组织已经历结构变化，诸如响应于机械、热或其他应力的疤痕时，或者当组织经历细胞凋亡(apoptosis)时，组织也可被表征为具有异常组织学状态。

[0072] 作为示例,诸如线性判别分析(“LDA”)之类的判别分析可被实施为基于参数映射的一阶和二阶统计度量来表征组织。表征过程可包括多个步骤。例如,表征的第一迭代可指出组织是否正常或癌变。如果组织被表征为癌变的,可执行表征的第二迭代以通过将肿瘤分类到组织病理学分级来分级肿瘤(例如,等级I,II,或III)。

[0073] 为了使用LDA来表征组织,对于被分析的组织,可训练线性判别。可被分析的组织的示例包括,但不限于乳腺、肝、脑、前列腺、膀胱、胆囊、脾、颈、血管、肌肉以及骨骼中的组织。可实时地执行该训练,或者优选地,可利用可在处理期间提供的特征组数据库中储存的结果而离线地执行该训练。这种特征组数据库包括一阶统计度量和二阶统计度量的组合,该组合最大化或另外提供了对于已知器官(例如乳腺、肝、脑、前列腺、肾、膀胱、胆囊、脾、颈、血管、肌肉、骨骼)或组织类型(例如脑灰质、脑白质)的组织表征的特异性和灵敏度的期望等级。如上所讨论的,这些特征组可对特定器官或组织类型限定成像生物标志物且可附加地对肿瘤分级限定成像生物标志物。

[0074] 还注意到,可在组织表征过程中计算和实施与一阶和二阶统计不同的统计度量。例如,可计算并在特征组中包括参数映射的较高阶统计。较高阶统计的示例包括三阶统计,考虑三个或更多像素之间的关系;四阶统计,考虑四个或更多像素之间的关系,等等。也可通过计算二阶或由计算定量超声参数映射的二阶统计而产生的统计参数映射的较高阶统计来导出较高阶统计。例如,可通过首先产生指示参数映射的特定二阶统计的统计映射而后计算该统计映射的二阶统计来计算较高阶统计。此过程可被迭代地应用于获取较高阶统计,如果需要的话。

[0075] 本领域技术人员将理解到,每个器官和组织类型可具有不同的特征组,提供了表征组织或分级肿瘤的期望准确度。通常,特征组包括至少一个参数映射的至少一个一阶统计度量和至少一个参数映射的至少一个二阶统计度量。构想到在至少一些情况下,对于两个或更多参数映射中的每个的单个一阶统计度量和多个二阶统计度量通常将提供临床上可接受的准确度。实践地,该两个或更多参数映射通常可至少包括MBF、SS和SI,因为通常一起计算这些参数。

[0076] 注意到,上述组织分类方法的计算时间首先被分配为产生参数映射。作为一个示例,对一个对象计算MBF、SS、SI和SAS映射可花费十分钟以上;尽管,可通过使用诸如图形处理单元(“GPU”)之类的处理器来显著地减少该时间。本方法的其他步骤(诸如计算GLCM矩阵和纹理参数)可被执行大约一秒或两秒,而表征步骤(例如使用判别分析)可被执行不过几毫秒。总体上,可在临床有关的时间周期中执行本方法。

[0077] 作为使用LDA来表征组织的替代,可实施其他统计分析。当尝试区别多于两个组织类型时,可实施的其他统计分析的示例包括对于正态分布数据的未配对t检验,曼-惠特尼(Mann-Whitney)未配对检验,对于正态分布数据使用配对t检验的成对比较,对于非参数数据的威尔科克森(Wilcoxon)配对检验,以及单因素方差分析(one-way ANOVA)检验作为使用LDA的替代,可使用其他图案识别或机器学习技术以用于组织分类和表征。可选技术的示例包括使用人工神经网络(“ANN”)或支持向量机(“SVM”)。

[0078] 已经描述了用于使用定量超声参数映射的一阶和二阶统计度量来表征组织的组织学状态的方法的一般步骤,现在描述实施此方法的和用于这种方法的不同临床应用的一些示例。

[0079] 在一个示例中,乳腺组织可被表征。下面的表1中列出的一阶和二阶统计度量定义了成像生物标志物的示例,这可在将乳腺组织表征为正常或者癌变中获得100%灵敏度、97%特异性、以及98%总体准确度。此外,相同的度量组可进一步限定成像标志物,可在将表征的癌变乳腺组织分级为“等级”I,II,或III中获得91%准确度。

[0080] 表1

[0081]

一阶统计度量	二阶统计度量
MBF的平均值	MBF的CON、ENE、HOM和COR
SS的平均值	SS的CON、ENE、HOM和COR
SI的平均值	SI的CON、ENE、HOM和COR
SAS的平均值	SAS的CON、ENE、HOM和COR

[0082] 图2A-2C中示出已经使用上述方法并使用判别分析法分类的定量超声数据的二维散布点的示例。这些散布点示出已经从对象的总体中获得的定量超声数据的示例,每个对象具有不同的乳腺肿瘤等级。散布点的轴定义了所获取的典型判别函数的平面。图2A对应于仅使用MBF,SS,SI和SAS的平均值;图2B对应于仅使用MBF,SS,SI和SAS的CON,ENE,HOM和COR;而图2C对应于使用MBF,SS,SI和SAS的平均值与CON,ENE,HOM和COR两者。鉴于更加分离的分类质心(centroid),可观察到在分类之间的可分离性中的逐步增强,结果是降低的误分类采样数量。

[0083] 在图3中示出了,对于具有乳腺癌的变化等级的对象的总体的ESD,使用单一参数映射的平均值与CON、ENE、HOM和COR而计算的线性判别函数的一维散布点的示例。此示例示出在一些情况下,单一参数映射的一阶和二阶统计可被用于分类组织或分级肿瘤。

[0084] 因此,已经描述了用于使用定量超声参数映射的一阶和二阶统计度量来表征组织和分级肿瘤的方法和系统。该系统和方法能够基于定量超声参数映射的一阶和二阶统计度量来定义成像生物标志物并使用那些成像生物标志物以基于它们的组织学状态(例如正常的和变化的异常状态)来分类组织。例如,不同的病理乳腺组织可被区分,包括正常组织和等级I,II和III侵入式癌。其他组织的组织学状态也可被表征。例如,构想到可使用本文描述的系统和方法来区分和表征肝纤维化的变化的病期。

[0085] 可通过对比在不同时间点获取的参数图像来表征组织的组织学状态中的动态变化。作为示例,本文描述的系统和方法因此可被用于监测组织的组织学状态在时间上的变化。作为一个示例,组织的组织学状态中的变化可与疾病进程相关联,诸如肿瘤从等级I前进至等级II,或肝纤维化从较低严重病期前进至更严重病期。作为另一个示例,组织的组织学状态中的变化可与对治疗的响应相关联,诸如化学疗法或辐射疗法。以此方式,本文描述的系统和方法可被用于发展和实施适应性治疗策略,该治疗策略是基于特定患者对特定治疗的响应水平而对他们量身定制的。

[0086] 本文描述的系统和方法也可被用于获得组织从一个组织学状态到另一个中的微结构变化的更好理解。例如,如由F.L.Lizzi等人在“Comparison of theoretical scattering results and ultrasonic data from clinical liver examinations(来自临床肝检查的理论散射结果与超声数据的比较)”Ultrasound in Medicine&Biology(医学&生物学中的超声),1988;14(5):377-385中所述,SS参数可与ESD有关,SI参数可与EAC有

关,以及MBF参数可与ESD和EAC两者有关。作为一个示例,乳腺肿瘤通常在超声B-模式图像中表现为相对低回声区域,而正常组织通常显示相对强回声特性。然而,正常和癌变乳腺组织都在超声B-模式图像中展示不均匀图案。在上述参数图像中,与正常属性组织比较,通常可在乳腺肿瘤中看见较低MBF值,而MBF值通常随着乳腺肿瘤等级变化。MBF通常还示出乳腺肿瘤与相邻组织之间的对比度。SS参数通常随着乳腺肿瘤等级和正常组织变化而不是肿瘤特有的,所以通常在乳腺肿瘤与相邻组织之间存在很小对比度。SI参数通常与SS参数相当相似。与乳腺肿瘤相比,SAS参数图像通常在正常组织中描述较高SAS值。在乳腺肿瘤之中,与等级I的相比,通常在等级II和III中存在不均匀性的较大程度。

[0087] 现在参见图4,示出了可被配置为使用上述定量超声技术来表征组织的示例计算机系统400的框图。可从超声系统或从数据存储设备将回波信号数据提供到计算机系统400,并且在处理单元402中接收该回波信号数据。

[0088] 在一些实施例中,处理单元402可包括一个或多个处理器。作为示例,处理单元402可包括数字信号处理器(“DSP”)404、微处理器单元(“MPU”)406、以及图形处理单元(“GPU”)408中的一个或多个。处理单元402也可包括数据获取单元410,被配置为电子地发送要被处理的信号,可包括回波信号数据或数字图像。DSP 404、MPU 406、GPU 408以及数据获取单元410全部耦合到通信总线412。作为示例,通信总线412可以是一组电线或硬接线以用于在外围设备之间或在处理单元402中的任意组件之间交换信号。

[0089] DSP 404可被配置为接收和处理回波信号数据。例如,DSP 404可被配置为接收回波信号数据并从中形成数字图像。MPU 406和GPU 408可被配置为与DSP 404一起处理回波信号数据或从中形成的数字图像。作为示例,MPU 406可被配置为控制处理单元402中的组件的运行,且可包括指令以在DSP 404上执行回波信号数据或从中形成的数字图像的处理。还作为示例,GPU 408可处理图像图形。而且

[0090] 在一些实施例中,DSP 404可被配置为根据本文描述的算法来处理由处理单元402所接收的回波信号数据或从中形成的数字图像。因此,DSP 404可被配置为产生参数映射,计算该参数映射的一阶和二阶统计度量,以及基于该一阶和二阶统计度量来表征组织。

[0091] 处理单元402优选地包括通信端口414,与其他设备电子通信,其他设备可包括存储设备416、显示器418、以及一个或多个输入设备420。输入设备420的示例包括,但不限于用户可提供输入的键盘、鼠标以及触摸屏。

[0092] 存储设备416被配置为储存无论是否提供至处理单元402或者被处理单元402所处理的回波信号数据、数字图像或两者。显示器418被用于显示图像(诸如可被储存在存储设备416中的图像),以及其他信息。因此,在一些实施例中,存储设备416和显示器418可被用于显示参数映射,以及用于基于从参数映射中计算的统计度量输出其他信息,诸如数据点或其他报告,包括指示组织的表征的信息。

[0093] 处理单元402也可与网络422电子通信以发送和接收数据,包括回波数据、图像和其他信息。通信端口414也可经由切换中心资源(例如通信总线412)被耦合到处理单元402。

[0094] 处理单元402也可包括临时存储器424和显示控制器426。作为示例,临时存储器424可储存临时信息。例如,临时存储器424可以是随机存取存储器。

[0095] <u>示例:表征脂肪肝</u>

[0096] 在此示例中,使用上述定量超声(“QUS”)分析方法来表征肝组织。此结果指出,本

方法能够相对于正常肝组织表征脂肪肝组织，因由此提供诊断值用于评估肝组织的组织学状态，包括特殊肝组织是否被NAFLD折磨。

[0097] 材料和方法

[0098] 肝样本。在此示例中，从新西兰白兔中提取新鲜的肝样本。一组兔子消耗标准饮食并且被用作对照以供研究。另一组兔子处于两周的特别多脂饮食(含有2％胆固醇和6％的花生油)，跟随12周的正常饮食。无限制地提供水给兔子而每日提供食物给兔子。每日测量饲料摄入量而每周测量兔子重量。动物被单独安置在处于正常室温和光照循环的标准不锈钢笼中。

[0099] 超声数据获取和处理。从肝样本中采集超声图像和射频(“RF”)数据，在肝从身体切除的五分钟内将该肝样本完全浸入磷酸盐缓冲盐水(“PBS”)溶液。使用Sonix RP系统(Ultrasonix,Vancouver,加拿大)和L14-5/38转换器利用在大约6.5MHz的中心频率和40MHz的采样频率来扫描该样本。该系统被用于利用0.5mm的扫描平面间隔来采集三维数据。

[0100] 在位于转换器焦深处的标准化的感兴趣区域(“ROI”)内的扫描平面上分析超声数据。使用归一化的功率谱来执行超声RF数据分析并且在QUS参数映射上执行纹理分析以提取定量超声频谱和纹理参数(即定量超声参数映射的一阶和二阶统计)。

[0101] 使用原始RF数据的傅立叶变换对经过该ROI的每个扫描线计算功率谱并随后求平均值。对于衰减，使用点衰减补偿法利用0.7dB/MHz/cm的固定衰减系数校正功率谱。为了去除系统传递函数的影响，使用通过滑动窗口分析法从组织模拟影像中获得的参考数据来归一化US RF数据。特别地，利用肝扫描所使用的相同设置来扫描，相对于从嵌入玻璃珠的琼脂凝胶影像模型获得的平均功率谱来归一化数据以更加准确地解释波束衍射效应和其他仪器相关的因素，鉴于线型阵列转换器的使用。

[0102] 在中心基于频率的-6dB窗口(4-9MHz的带宽)内的平均的功率谱上执行线性回归分析以产生最佳拟合线。所提取的参数包括中频带拟合(“MBF”)、频谱斜率(“SS”)、以及相应的频谱0-MHz截距(“SI”)。使用滑动窗口分析以像素为基础产生参数映射，对于每个窗口计算参数并将该参数分配到其中心。滑动窗口具有2mm*2mm的尺寸。

[0103] 以灰度级共生矩阵(“GLCM”)为基础在QUS参数映射(例如MBF,SS和SI)上执行纹理分析。考虑位于一至十个像素的距离处的每个像素的邻点具有以45度为增量的0－135度的角度值，构造了十六个对称的GLCM。从每个QUS参数映射的相应GLCM中提取纹理参数(例如均匀性、对比度、相关性以及能量)并随后对纹理参数求平均值。

[0104] 统计分析和组织分类。应用统计分析以评估正常肝和脂肪肝是否在QUS参数映射的一阶和二阶统计中显示出统计上显著的差异。使用t-测试(未配对、双边、95％可信度)实施显著性的统计测试。使用QUS频谱参数(QUS参数映射的一阶统计)与纹理参数(QUS参数映射的二阶统计)的不同组合来执行线性判别分析(“LDA”)以在正常肝和脂肪肝样本非侵入式地作出区分。使用最显著的QUS频谱和纹理参数来执行逐步式线性判别分析以确定QUS参数的最佳组合以用于更稳固地分类肝组织。

[0105] 结果

[0106] 定量超声参数映射可在正常肝和脂肪肝组织之间提供良好的对比度，如在此研究中观察到。

[0107]　图5示出对正常肝和脂肪肝分别获得的单QUS频谱和纹理参数的平均值。MBF-相关性和MBF-能量在两种组织类型之间显示出统计上显著的差异，而在MBF参数的平均值中没有观察到显著的差异。并且SS、SS-均匀性、SS-能量、SI、SI-均匀性以及SI-能量在正常肝和脂肪肝样本之间示出统计上显著的差异。

[0108]　图6A-6D是QUS频谱和纹理参数的不同平面上的数据的散射点。已经在与每个平面相关联的组合参数上使用线性判别分析分类了两种肝组织类型的样本。分类边界用曲线来表示。对于使用MBF-相关性和MBF-能量的组合来检测脂肪肝样本，获得了80％的灵敏度和特异性(p＝0.018)。SS和SS-能量结合的参数产生100％的灵敏度和特异性(p＝0.000)，而SS和SS-能量参数的组合产生100％的灵敏度和95％的特异性(p＝0.000)。使用上述全部6个QUS参数来执行逐步式线性判别分析以获得最佳分类平面，在两种组织类型样本之间提供更稳固的分离性。逐步式分析产生MBF-能量和SS的组合作为混合QUS参数，对于检测脂肪肝样本具有100％的灵敏度和特异性(p＝0.000)。

[0109]　本发明已经在一个或多个优选实施例方面进行了描述，并且应当理解除那些清楚说明以外的许多等同、替换、变化、以及修改是可能的且在本发明的范围内。

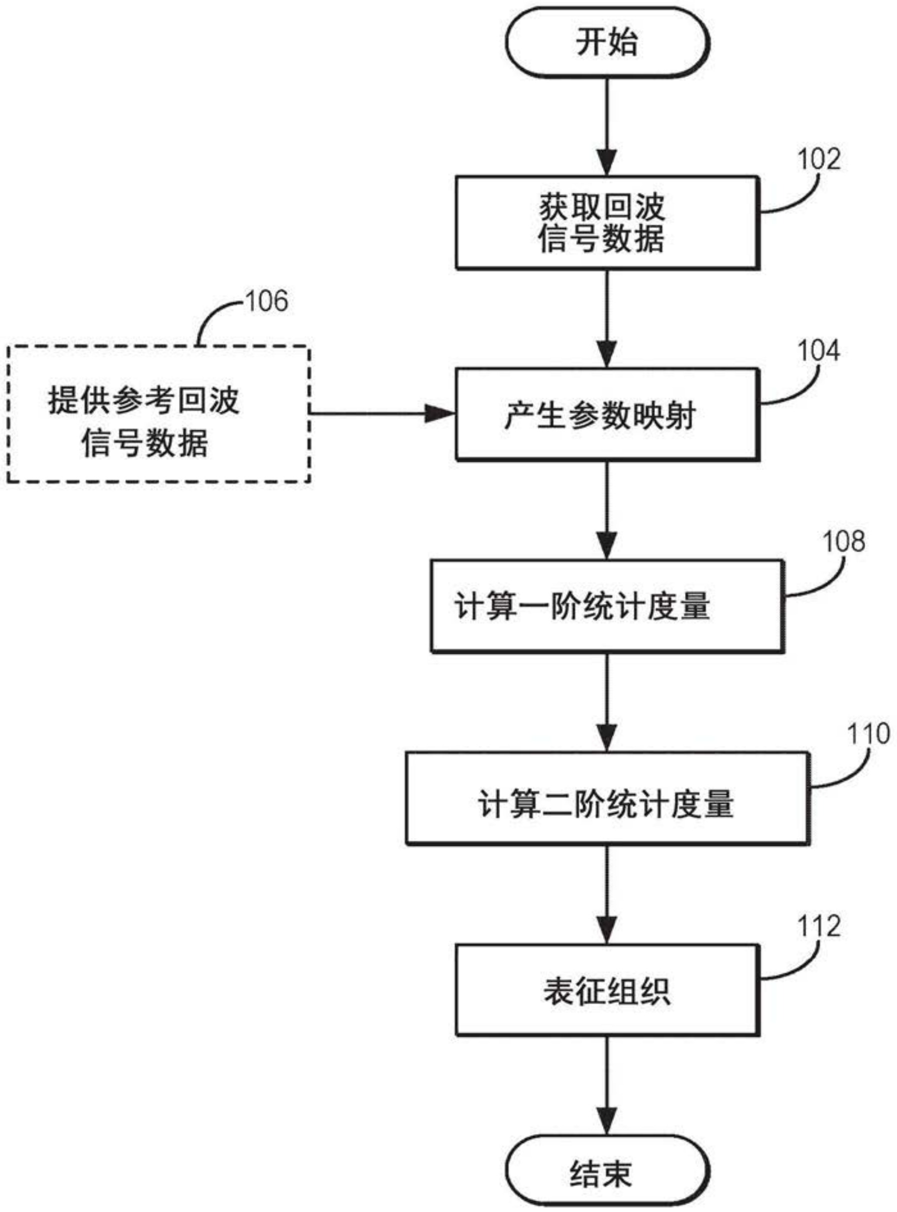

开始
102
获取回波信号数据
106
提供参考回波信号数据
104
产生参数映射
108
计算一阶统计度量
110
计算二阶统计度量
112
表征组织
结束

图1

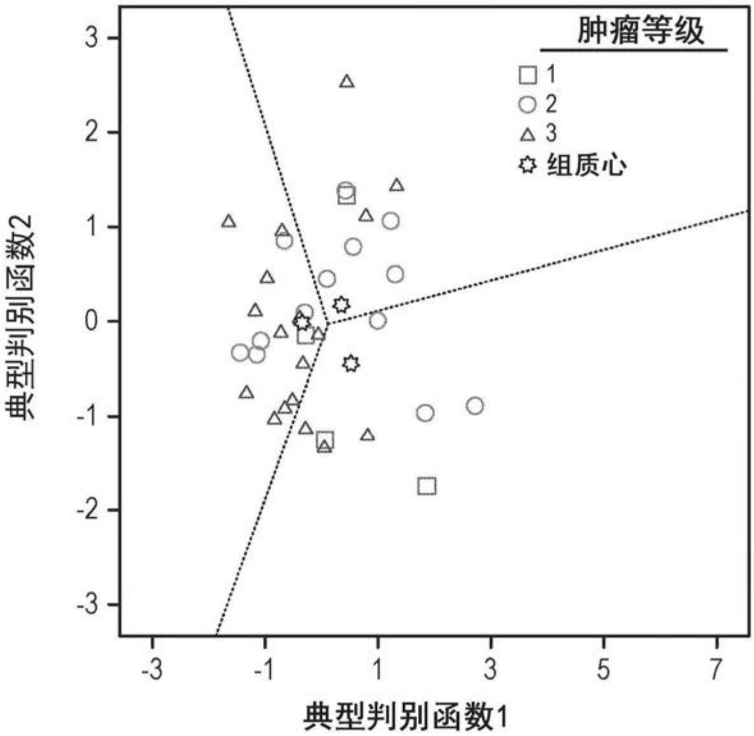

肿瘤等级
1
2
3
组质心
典型判别函数2
典型判别函数1
3
2
1
0
-1
-2
-3
-3
-1
1
3
5
7

图2A

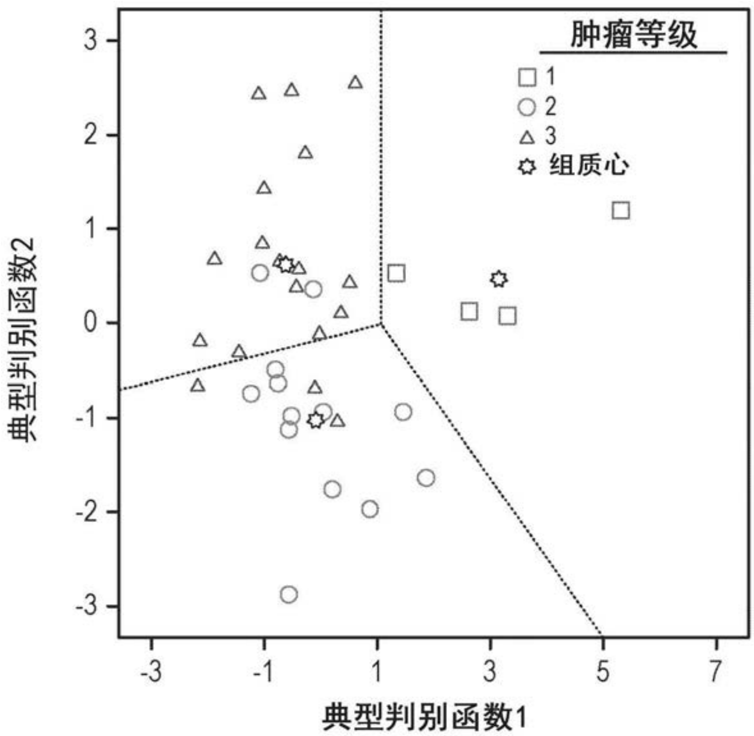

肿瘤等级
1
2
3
组质心
典型判别函数2
典型判别函数1
3
2
1
0
-1
-2
-3
-3
-1
1
3
5
7

图2B

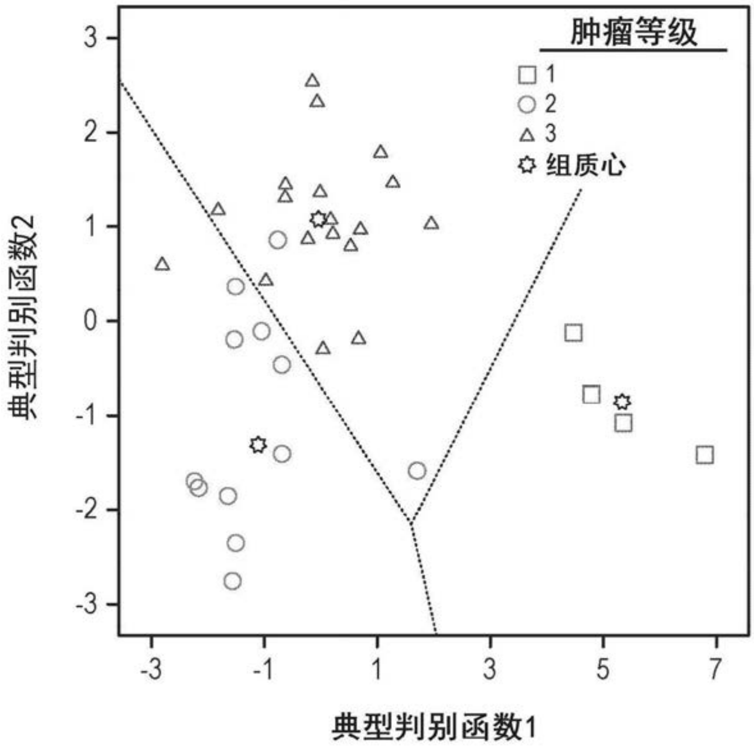

肿瘤等级
1
2
3
组质心
典型判别函数2
典型判别函数1
3
2
1
0
-1
-2
-3
-3
-1
1
3
5
7

图2C

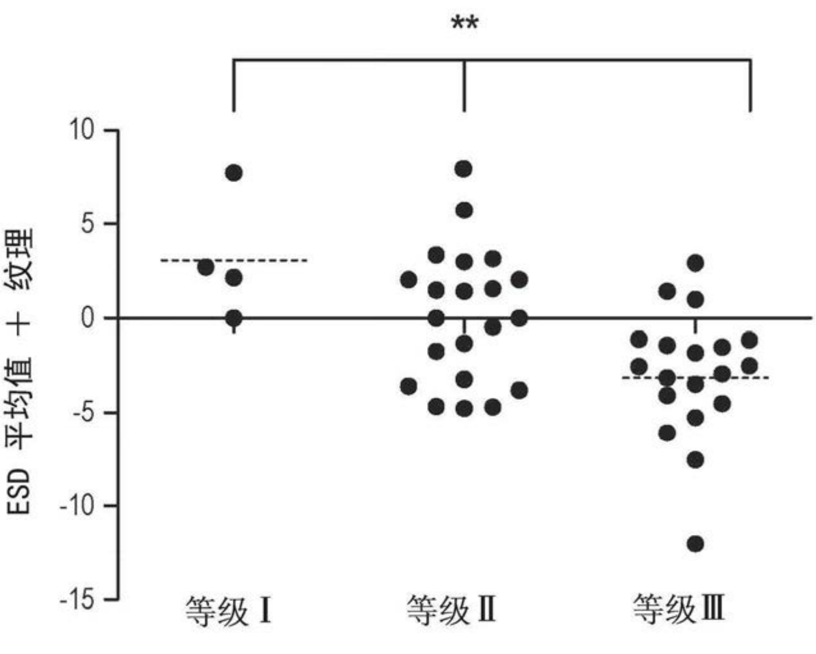

**
ESD 平均值 + 纹理
10
5
0
-5
-10
-15
等级Ⅰ
等级Ⅱ
等级Ⅲ

图3

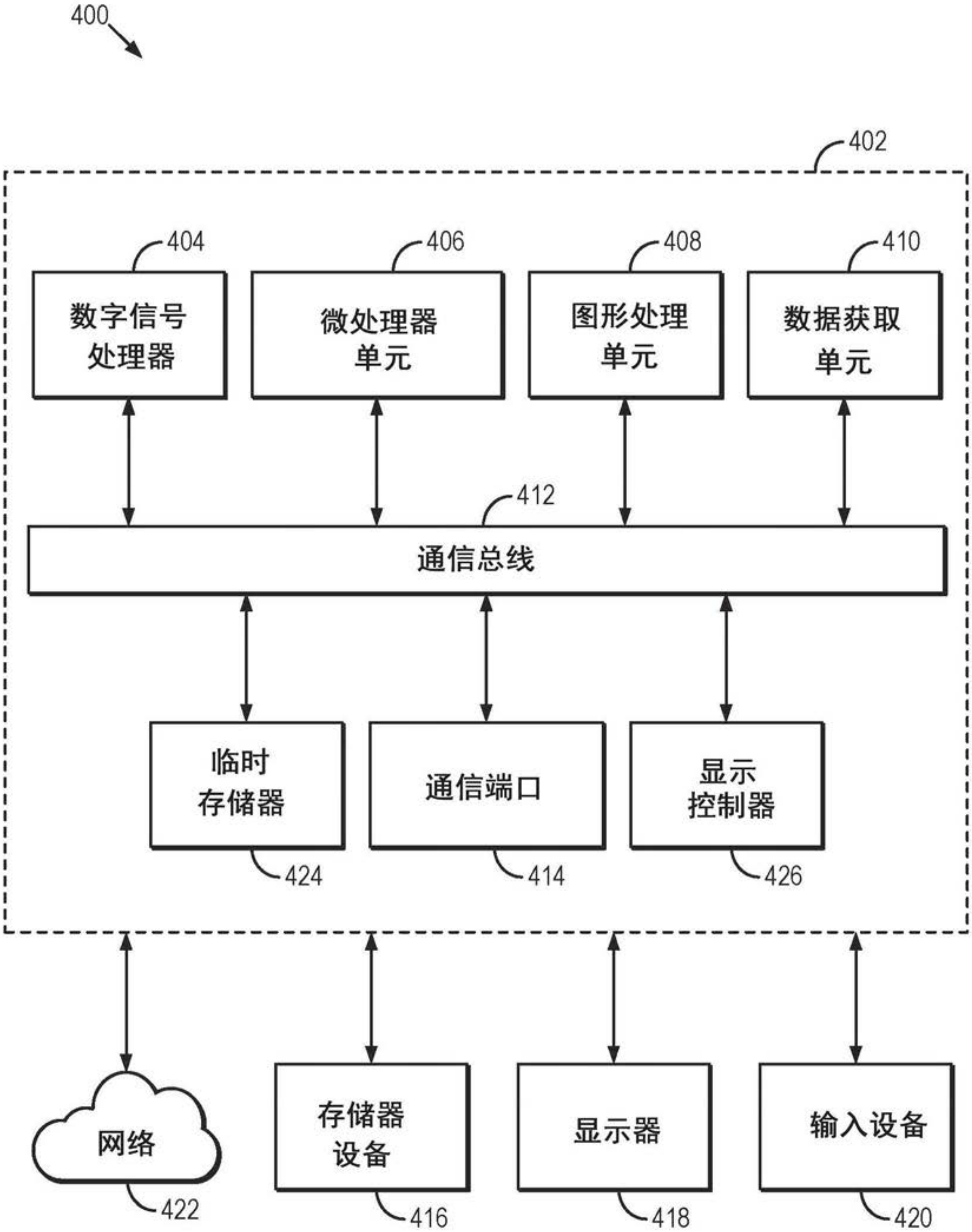

400
402
404
数字信号处理器
406
微处理器单元
408
图形处理单元
410
数据获取单元
412
通信总线
临时存储器
424
通信端口
414
显示控制器
426
网络
422
存储器设备
416
显示器
418
输入设备
420

图4

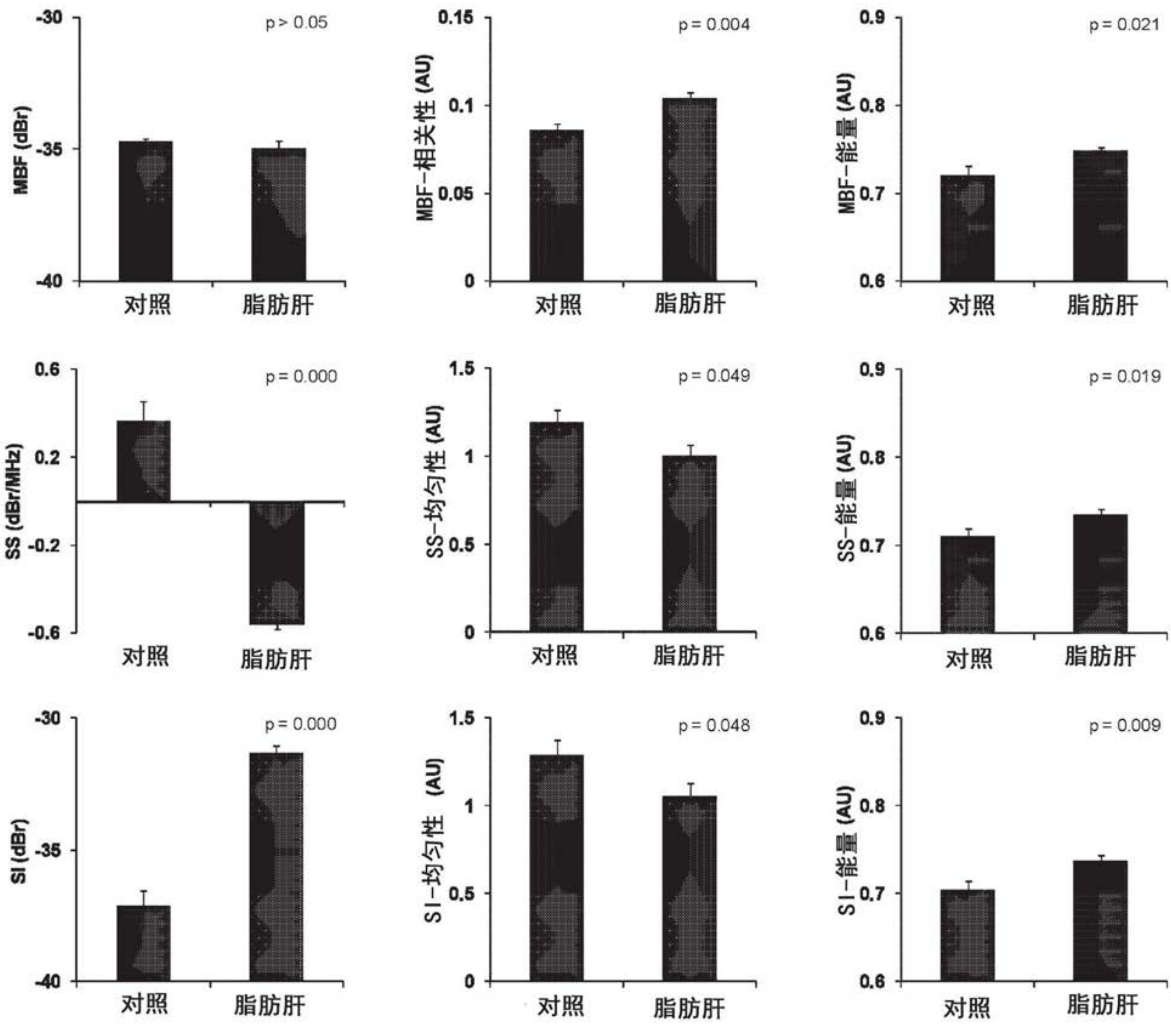

p > 0.05
MBF (dBr)
-30
-35
-40
对照
脂肪肝
p = 0.004
MBF-相关性 (AU)
0.15
0.1
0.05
0
p = 0.021
MBF-能量 (AU)
0.9
0.8
0.7
0.6
p = 0.000
SS (dBr/MHz)
0.6
0.2
-0.2
-0.6
p = 0.049
SS-均匀性 (AU)
1.5
1
0.5
p = 0.019
SS-能量 (AU)
p = 0.000
SI (dBr)
p = 0.048
SI-均匀性 (AU)
p = 0.009
SI-能量 (AU)

图5

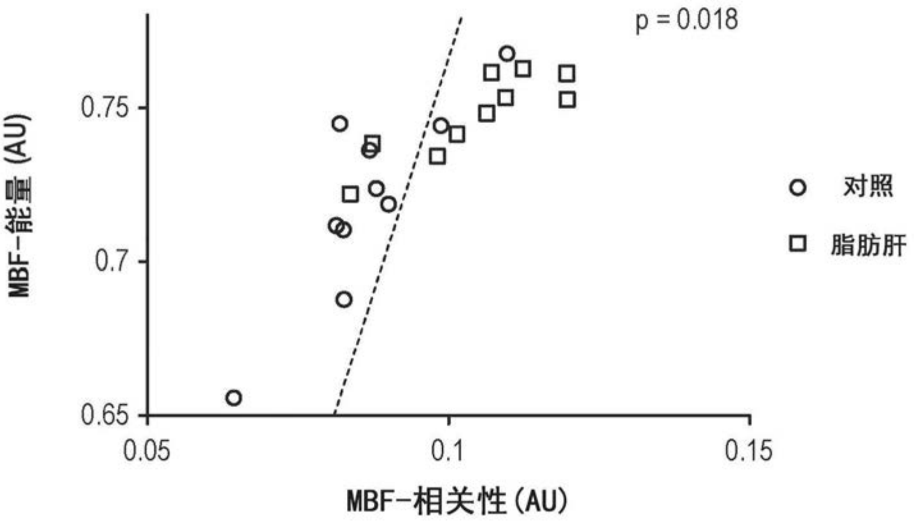

p = 0.018
0.75
0.7
0.65
0.05
0.1
0.15
MBF-能量 (AU)
MBF-相关性(AU)
对照
脂肪肝

图6A

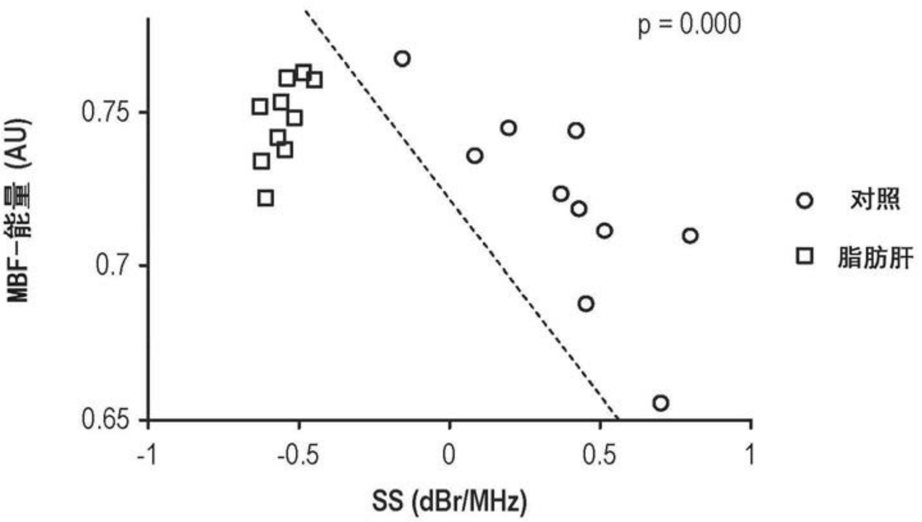

p = 0.000
0.75
0.7
0.65
-1
-0.5
0
0.5
1
MBF-能量 (AU)
SS (dBr/MHz)
对照
脂肪肝

图6B

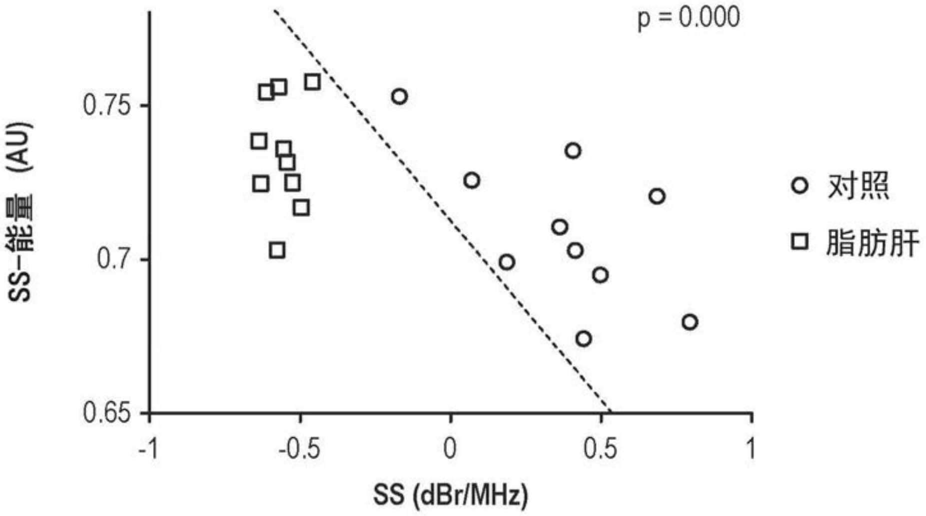

p = 0.000
SS-能量 (AU)
0.75
0.7
0.65
-1
-0.5
0
0.5
1
SS (dBr/MHz)
对照
脂肪肝

图6C

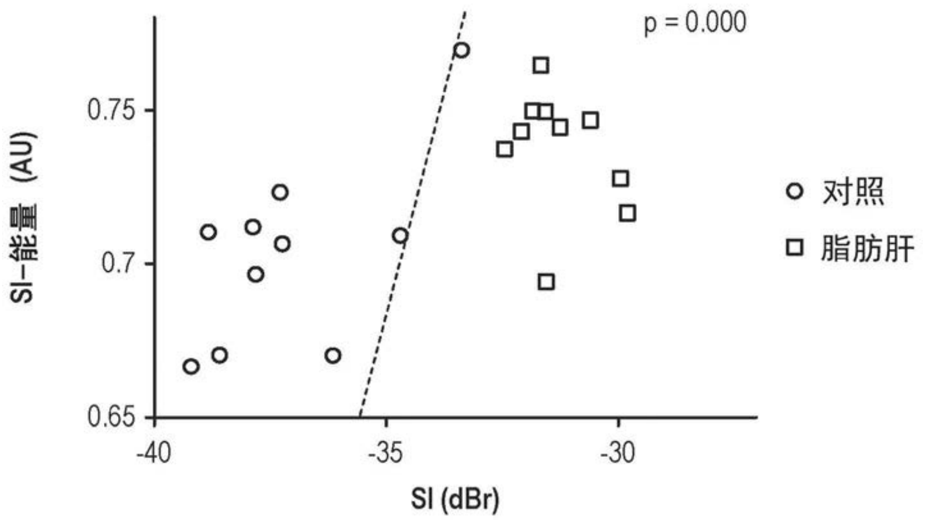

p = 0.000
SI-能量 (AU)
0.75
0.7
0.65
-40
-35
-30
SI (dBr)
对照
脂肪肝

图6D

专利名称(译)	用定量超声参数映射的一阶和二阶统计来分类和表征组织的系统和方法		
公开(公告)号	CN105377145B	公开(公告)日	2019-10-18
申请号	CN201480029807.6	申请日	2014-05-23
[标]发明人	A萨德吉 奈尼 H塔达扬 GJ恰尔诺塔 O法露		
发明人	A·萨德吉-奈尼 H·塔达扬 G·J·恰尔诺塔 O·法露		
IPC分类号	A61B8/08 A61B5/103 G01N29/44 G01N33/483		
CPC分类号	A61B8/08 A61B8/0825 A61B8/14 A61B8/469 A61B8/5207 A61B8/5223 A61B8/587 G01N33/4833 G06K9/6212 G06K9/6269 G06K2209/053 G06T7/0012 G06T2207/10132 G06T2207/30096 G16H50/30 A61B8/085 G06T7/11 G06T2207/30024 G06T2207/30204		
审查员(译)	张玲玲		
优先权	61/827369 2013-05-24 US		
其他公开文献	CN105377145A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用定量超声技术来分类组织的系统和方法。从在超声扫描期间从感兴趣区域中获取的原始回波信号数据中直接计算参数并且使用这些参数来产生参数映射。在使用参考数据归一化该回波信号数据之后计算这些参数以减少仪器设置中的变化、超声波束衍射和衰减效应的影响。一阶和二阶统计度量是从这些参数映射中计算出的，并且被用于分类感兴趣区域中的组织或多种组织。使用这些系统和方法，可以利用不同的分类等级来分类组织。例如，表征为恶性癌的组织可被附加地分级(例如，等级I,II或III)。