



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110753516 A

(43)申请公布日 2020.02.04

(21)申请号 201780086862.2

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

(22)申请日 2017.12.28

代理人 鄧迅

(30)优先权数据

62/441,132 2016.12.30 US

(51)Int.Cl.

A61B 8/08(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 8/00(2006.01)

2019.08.19

A61B 8/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/068835 2017.12.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/126080 EN 2018.07.05

(71)申请人 阿普劳德医疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 W·贝恩克-帕克斯 D·拉泽

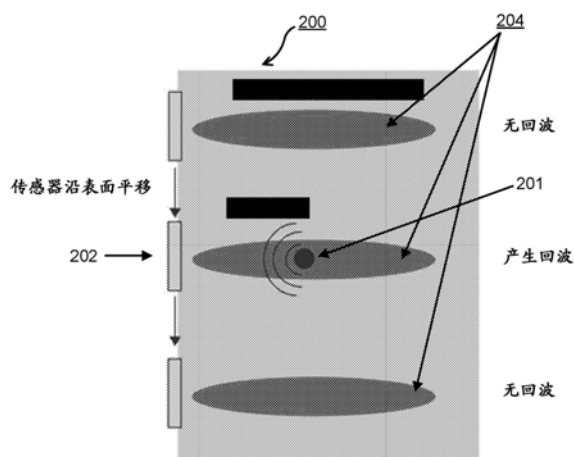
权利要求书4页 说明书16页 附图21页

(54)发明名称

用于使用宽束、低频率(<1MHZ)超声波来检测并对准原位束至目标的系统及方法

(57)摘要

本发明是关于一种新颖目标检测装置,其包括产生弱聚焦超声波能量的低频率脉冲的激发传感器及感测传感器。本发明还包含一种通过凭借发送低频率超声波信号并自目标接收经反射信号而原位映像该目标来将治疗传感器对准至该目标的方法。这些发明提供一种确定目标的位置并对准治疗传感器而无需产生及解译影像且接着将该影像平移回至该目标上的简单方法。



1. 一种用于原位定位小于2.3cm的目标的系统,其包括:  
激发传感器,其发射具有在100kHz至1MHz的范围中的一个或多个频率的超声波能量脉冲,  
其中所述超声波能量弱聚焦于远离孔径至少3cm开始且远离所述孔径延伸至少4cm的体积;及  
感测传感器,其接收在自所述目标反射之后的由所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲的分量,  
其中所述超声波能量脉冲的所述分量与所述目标的位置相关。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述经发射超声波能量脉冲在具有(x,y,z)坐标的点处提供非降额瞬时压力,其中所述非降额瞬时压力自具有(x,y,z')坐标的不同点处的非降额瞬时压力偏离小于6dB,  
其中所述(x,y,z)及所述(x,y,z')中的每一个是所述体积内的点的坐标,  
z'是在3cm与10cm之间的值,且  
z及z'是法向于孔径面的坐标轴的值。
3. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其进一步包括移动部件,所述移动部件被配置为旋转或平移所述激发传感器。
4. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其进一步包括处理器,所述处理器对所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量操作且输出与所述目标的所述位置相关的信号。
5. 根据权利要求4所述的系统,其进一步包括治疗对准器,所述治疗对准器基于与所述目标的所述位置相关的所述信号对准治疗传感器。
6. 根据权利要求5所述的系统,其中所述治疗传感器将能量发射至所述目标。
7. 根据权利要求6所述的系统,其中自所述治疗传感器发射的所述能量足以引起所述目标破裂。
8. 根据权利要求5-7中的任一项所述的系统,其中所述激发传感器及所述治疗传感器是相同的。
9. 根据权利要求中的任一项所述的系统,其中所述激发传感器与所述感测传感器是相同的。
10. 根据权利要求中的任一项所述的系统,其中所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量未用以产生所述目标的影像。
11. 根据权利要求4-10中的任一项所述的系统,其中所述处理器进一步测量在通过所述激发传感器发射超声波能量脉冲与通过所述感测传感器接收所述超声波能量脉冲的所述经反射分量之间的时间延迟。
12. 根据权利要求11所述的系统,其中所述时间延迟用以确定所述目标相对于所述激发传感器的位置。
13. 根据权利要求11-12中的任一项所述的系统,其中所述时间延迟用以确定所述目标相对于所述感测传感器的位置。
14. 根据权利要求4-13中的任一项所述的系统,其中所述处理器基于所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量的振幅决定所述目标的所述位置。

15. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲具有不同振幅。

16. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲具有不同频率。

17. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其中所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量的最大振幅值形成分布,其中所述分布的形心与所述目标的中心相关。

18. 根据权利要求17所述的系统,其中最大振幅值的所述分布是高斯分布、重叠高斯分布或艾瑞函数分布。

19. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲的平均频率是在500kHz至600kHz的范围中。

20. 根据权利要求19所述的系统,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲的平均频率是在550kHz至600kHz的范围中。

21. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其中 $\Delta R$ 大于0.5mm,其中通过下列方程式计算所述 $\Delta R$ :

$$\Delta R = \lambda F,$$

其中 $\lambda$ 是自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲的平均波长,且 $F$ 是所述孔径的焦距对所述孔径的直径的比。

22. 根据权利要求21所述的系统,其中所述 $\Delta R$ 大于1mm。

23. 根据权利要求22所述的系统,其中所述 $\Delta R$ 大于2.5mm。

24. 根据权利要求23所述的系统,其中所述 $\Delta R$ 大于5mm。

25. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量的至少80%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的所述体积。

26. 根据权利要求25所述的系统,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量的至少90%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的所述体积。

27. 根据权利要求26所述的系统,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量的至少95%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的所述体积。

28. 根据上述权利要求中的任一项所述的系统,其中所述目标选自由肾结石、胆结石、声阻抗完全不同于天然组织的异物及造影剂的累积组成的群组。

29. 根据权利要求28所述的系统,其中所述目标是造影剂的累积,其中所述造影剂具有对组织、细胞、器官、异物、肾结石、胆结石或动脉粥样化斑块的特定亲和性。

30. 根据权利要求28-29中的任一项所述的系统,其中所述造影剂是微气泡。

31. 根据权利要求28所述的系统,其中所述目标是肾结石。

32. 根据权利要求28所述的系统,其中所述目标是胆结石。

33. 一种用于原位定位小于2.3cm的目标的方法,其包括下列步骤:

通过激发传感器发射具有在100kHz至1MHz的范围中的一个或多个频率的超声波能量脉冲,

其中所述超声波能量弱聚焦于远离孔径至少3cm开始且远离所述孔径延伸至少4cm的体积;及

通过感测传感器接收在自所述目标反射之后的由所述激发传感器发射的所述超声波

能量脉冲的分量，

其中所述超声波能量脉冲的所述分量与所述目标的位置相关。

34. 根据权利要求33所述的方法，其中所述经发射超声波能量脉冲在具有 $(x, y, z)$ 坐标的点处提供非降额瞬时压力，其中所述非降额瞬时压力自具有 $(x, y, z')$ 坐标的不同点处的非降额瞬时压力偏离小于6dB，

其中所述 $(x, y, z)$ 及所述 $(x, y, z')$ 中的每一个是所述体积内的点的坐标，

$z'$ 是在3cm与10cm之间的值，且

$z$ 及 $z'$ 是法向于孔径面的坐标轴的值。

35. 根据权利要求33-34中的任一项所述的方法，其中在沿哺乳类受试者的躯干的表面移动所述激发传感器时完成发射超声波能量脉冲的所述步骤。

36. 根据权利要求33-35中的任一项所述的方法，其进一步包括对所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量操作的步骤及输出与所述目标的所述位置相关的信号的步骤。

37. 根据权利要求36所述的方法，其进一步包括基于与所述目标的所述位置相关的所述信号对准治疗传感器的步骤。

38. 根据权利要求37所述的方法，其进一步包括将能量自所述治疗传感器发射至所述目标的步骤。

39. 根据权利要求38所述的方法，其中自所述治疗传感器发射的所述能量足以引起所述目标破裂。

40. 根据权利要求37-39中的任一项所述的方法，其中所述激发传感器及所述治疗传感器是相同的。

41. 根据权利要求33-40中的任一项所述的方法，其中所述激发传感器与所述感测传感器是相同的。

42. 根据权利要求33-41中的任一项所述的方法，其中所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量未用以产生所述目标的影像。

43. 根据权利要求33-42中的任一项所述的方法，其进一步包括测量在通过所述激发传感器发射所述超声波能量脉冲与通过所述感测传感器接收所述超声波能量脉冲的所述经反射分量之间的时间延迟的步骤。

44. 根据权利要求43所述的方法，其中所述时间延迟用以确定所述目标相对于所述激发传感器的位置。

45. 根据权利要求43-44中的任一项所述的方法，其中所述时间延迟用以确定所述目标相对于所述感测传感器的位置。

46. 根据权利要求33-45中的任一项所述的方法，其进一步包括基于所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量的振幅确定所述目标的所述位置的步骤。

47. 根据权利要求33-46中的任一项所述的方法，其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲具有不同振幅。

48. 根据权利要求33-47中的任一项所述的方法，其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲具有不同频率。

49. 根据权利要求33-48中的任一项所述的方法，其中所述超声波能量脉冲的所述经反射分量的最大振幅值形成分布，其中所述分布的形心与所述目标的中心相关。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中最大振幅值的所述分布是高斯分布、重叠高斯分布或艾瑞函数分布。

51. 根据权利要求33-50中的任一项所述的方法,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲的平均频率是在500kHz至600kHz的范围中。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲的所述平均频率是在550kHz至600kHz的范围中。

53. 根据权利要求33-52中的任一项所述的方法,其中 $\Delta R$ 大于0.5mm,其中通过下列方程式计算所述 $\Delta R$ :

$$\Delta R = \lambda F,$$

其中 $\lambda$ 是自所述激发传感器发射的所述超声波能量脉冲的平均波长,且 $F$ 是所述孔径的焦距对所述孔径的直径的比。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中所述 $\Delta R$ 大于1mm。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述 $\Delta R$ 大于2.5mm。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述 $\Delta R$ 大于5mm。

57. 根据权利要求33-56中的任一项所述的方法,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量的至少80%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的所述体积。

58. 根据权利要求52所述的方法,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量的至少90%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的所述体积。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中自所述激发传感器发射的所述超声波能量的至少95%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的所述体积。

60. 根据权利要求33-59中的任一项所述的方法,其中所述目标选自由肾结石、胆结石、声阻抗完全不同于天然组织的异物及造影剂的累积组成的群组。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中所述目标是肾结石。

62. 根据权利要求60所述的方法,其中所述目标是造影剂的累积,其中所述造影剂经设计以特定黏着至组织、细胞、器官、异物、肾结石、胆结石或动脉粥样化斑块。

63. 根据权利要求62所述的方法,其中所述造影剂是微气泡。

64. 根据权利要求63所述的方法,其进一步包括将所述微气泡施予哺乳类受试者的步骤。

65. 根据权利要求33-64中的任一项所述的方法,其进一步包括分析所述经发射超声波能量脉冲的振幅及所述超声波能量脉冲的所述经接收、反射分量的振幅的变化的步骤及基于所述变化识别米氏散射体的步骤。

## 用于使用宽束、低频率 (< 1MHz) 超声波来检测并对准原位束至目标的系统及方法

### 背景技术

[0001] 实时、原位医疗超声波通常使用具有经选择以允许产生所询问体积内的解剖学或其他声学可区别材料及结构的用户的可解译影像的束宽度及频率的衍射限制声束的阵列。

[0002] 超声波成像系统的横向空间分辨率具有下限  $\Delta R$ ：

[0003]  $\Delta R = \lambda F$  方程式 [1]

[0004] 其中  $\lambda$  是波长，且  $F$  是孔径的焦距对孔径的直径之比。例如，对于以 10MHz 操作的  $F = 1$  孔径，通过方程式 [1] 将横向空间分辨率的下限给定为 0.3mm。

[0005] 在其中使用单独感测传感器（例如，独立水听器）以检测经传输脉冲的系统中，激发传感器及感测传感器的光圈值相加，使得由更高度聚焦的仪器确定分辨率。

[0006] 可使用模糊函数或点扩散函数 (PSF) 描述与低于分辨率限制成像目标相关联的影像模糊，其中目标的经接收回波函数通过与模糊函数的卷积而与目标的真实空间分布（例如，如由非分辨率限制成像系统确定）相关。（在此意义上，术语 PSF 的广泛使用背离其限于线性及位移不变成像系统（其是线性及位移不变的）的严格定义）。PSF 依据包含所询问体积中的声阻抗的空间变化及来自传感器的经传输声信号的分布的因素而变化。因此，虽然经传输声压的宽分布将易于对准，但其也将导致不良分辨率及经反射声音的宽分布。

[0007] 超声波传感器可被配置为产生非衍射性、非会聚束。一个示例是产生声能量场的传感器，其中对于在距孔径的距离范围  $z_1 \leq z \leq z_2$  内， $z$  是法向于孔径面的坐标轴，在  $x$  及  $y$  之一规定值集内的各  $x$  及  $y$  处的非降额瞬时压力的变化小于规定上限。此类型的束有时称为近似准直或弱聚焦。弱聚焦束可用于例如在整个所关注解剖区域内赋予治疗效果。

[0008] 鉴于目标定位能力甚至可用于其宽点扩散函数固有地削弱针对小目标的目标定位能力的弱聚焦束，需要使用弱聚焦束定位小目标的手段。

### 发明内容

[0009] 本发明是关于用于使用宽束、低频率 (< 1MHz) 超声波来原位定位目标的目标检测装置及方法。更具体言之，本发明的一些实施例是关于一种新颖装置，其包括：激发传感器，其能够产生声能量的弱聚焦脉冲；及感测传感器，诸如水听器，其被配置为接收超声波能量脉冲的分量，其中该超声波能量脉冲的该分量可提供关于该目标的位置的信息。

[0010] 本发明提供一种确定目标（例如，肾结石、胆结石、组织钙化区域、钙化或其他生物矿化区域、声阻抗完全不同于组织的异物及造影剂的累积等）的位置的新颖且简单的方法。本发明允许在使用或不使用成像产生及解译之信息情况下定标。因此，此系统及方法适用于广泛范围的设定且适于由熟习广泛范围超声波技术者使用。

[0011] 本发明的一些实施例提供一种用于原位定位小于 2.3cm 的目标的系统，其包括：(1) 激发传感器，其发射具有在 100kHz 至 1MHz 的范围中的一个或多个频率的超声波能量的脉冲，其中该超声波能量弱聚焦于远离孔径至少 3cm 开始且远离该孔径延伸至少 10cm 的体

积中;及(2)至少一个感测传感器,其接收在自该目标反射之后的由该激发传感器发射的超声波能量的脉冲的分量,其中该超声波能量脉冲的该分量与该目标的位置相关。

[0012] 在一些实施例中,该经发射超声波能量在具有(x,y,z)坐标的点处提供非降额瞬时压力,其中该非降额瞬时压力自具有(x,y,z')坐标的不同点处的非降额瞬时压力偏离小于6dB,其中(x,y,z)及(x,y,z')中的每一项是该体积内的点的坐标,z'是在3cm与10cm之间的值,且z及z'是法向于孔径面的坐标轴的值。

[0013] 在一些实施例中,该系统进一步包括移动部件,该移动部件被配置为旋转或平移该激发传感器。

[0014] 在一些实施例中,该系统进一步包括处理器,该处理器对该超声波能量脉冲的经接收、反射分量操作且输出与目标的位置相关的信号。

[0015] 在一些实施例中,该系统进一步包括治疗对准器,该治疗对准器基于与该目标的位置相关的信号对准治疗传感器。

[0016] 在一些实施例中,自该治疗传感器发射的能量足以引起目标破裂。

[0017] 在一些实施例中,该激发传感器及该治疗传感器是相同的。在一些实施例中,该激发传感器与该感测传感器是相同的。

[0018] 在一些实施例中,该超声波能量脉冲的该经接收、反射分量未用以产生该目标的影像。

[0019] 在一些实施例中,该处理器进一步测量在通过该激发传感器发射超声波能量脉冲与通过该至少一个感测传感器接收超声波能量脉冲的经反射分量之间的时间延迟。在一些实施例中,该时间延迟用以确定该目标相对于该激发传感器的位置。在一些实施例中,该时间延迟用以确定该目标相对于该感测传感器的位置。

[0020] 在一些实施例中,该处理器基于该超声波能量脉冲的该经接收、反射分量的振幅决定该目标的位置。在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲具有不同振幅。在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲具有不同频率。

[0021] 在一些实施例中,该超声波能量脉冲的该经接收、反射分量的最大振幅值形成分布,其中该分布的形心与该目标的中心相关。在一些实施例中,该最大振幅值分布是高斯(Gaussian)分布、重叠高斯分布或艾瑞(Airy)函数分布。

[0022] 在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲的平均频率是在500kHz至600kHz的范围中。在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲的平均频率是在550kHz至600kHz的范围中。

[0023] 在一些实施例中,分辨率( $\Delta R$ )大于0.5mm,其中通过下列方程式计算 $\Delta R$ : $\Delta R = \lambda F$ ,其中 $\lambda$ 是自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲的平均波长,且F是孔径的焦距对孔径的直径之比。在一些实施例中, $\Delta R$ 大于1mm。在一些实施例中, $\Delta R$ 大于2.5mm。在一些实施例中, $\Delta R$ 大于5mm。

[0024] 在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量的至少80%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的声波照射体积(insonation volume)。在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量的至少90%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的声波照射体积。在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量的至少95%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的声波照射体积。

[0025] 在一些实施例中,该目标选自自由肾结石、胆结石、声阻抗完全不同于天然组织的异物及造影剂的累积组成的群组。

[0026] 在一些实施例中,该目标是造影剂的累积,其中该造影剂具有对组织、细胞、器官、异物、肾结石、胆结石或动脉粥样化斑块的特定亲和性。在一些实施例中,该造影剂是微气泡。

[0027] 在一些实施例中,该目标是肾结石。在一些实施例中,该目标是胆结石。

[0028] 本发明的一些实施例是关于一种用于原位定位小于2.3cm的目标的方法,其包括下列步骤:(1)通过激发传感器发射具有在100kHz至1MHz的范围中的一个或多个频率的超声波能量脉冲,其中该超声波能量弱聚焦于远离孔径至少3cm开始且远离该孔径延伸至少10cm的体积;及(2)通过感测传感器接收在自该目标反射之后的由该激发传感器发射的超声波能量脉冲的分量,其中该超声波能量脉冲的该分量与该目标的位置相关。

[0029] 在一些实施例中,该经发射超声波能量在具有 $(x, y, z)$ 坐标的各点处提供非降额瞬时压力,其中该非降额瞬时压力自具有 $(x, y, z')$ 坐标的不同点处的非降额瞬时压力偏离小于6dB,其中 $(x, y, z)$ 及 $(x, y, z')$ 中的每一项是该体积内的点的坐标, $z'$ 是在3cm与10cm之间的值,且 $z$ 及 $z'$ 是法向于孔径面的坐标轴的值。

[0030] 在一些实施例中,在沿哺乳类受试者的躯干的表面移动该激发传感器时完成发射超声波能量脉冲的步骤。

[0031] 在一些实施例中,该方法进一步包括对该超声波能量脉冲的该经接收、反射分量操作及输出与该目标的该位置相关的信号的步骤。

[0032] 在一些实施例中,该方法进一步包括基于与该目标的该位置相关的该信号对准治疗传感器的步骤。在一些实施例中,该方法进一步包括将能量自该治疗传感器发射至该目标的步骤。在一些实施例中,自该治疗传感器发射的该能量足以引起该目标破裂。

[0033] 在一些实施例中,该激发传感器及该治疗传感器是相同的。在一些实施例中,该激发传感器与该感测传感器是相同的。

[0034] 在一些实施例中,该超声波能量脉冲的该经接收、反射分量未用以产生该目标的影像。

[0035] 在一些实施例中,该方法进一步包括测量在通过该激发传感器发射该超声波能量脉冲与通过该感测传感器接收该超声波能量脉冲的该经反射分量之间的时间延迟的步骤。在一些实施例中,该时间延迟用以确定该目标相对于该激发传感器的位置。在一些实施例中,该时间延迟用以确定该目标相对于该感测传感器的位置。

[0036] 在一些实施例中,该方法进一步包括基于该超声波能量脉冲的该经接收、反射分量的振幅确定该目标的该位置的步骤。

[0037] 在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲具有不同振幅。在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲具有不同频率。

[0038] 在一些实施例中,该超声波能量脉冲的该经反射分量的最大振幅值形成分布,其中该分布的形心与该目标的中心相关。在一些实施例中,该最大振幅值分布是高斯分布、重叠高斯分布或艾瑞函数分布。

[0039] 在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲的平均频率是在500kHz至600kHz的范围中。在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲的

该平均频率是在550kHz至600kHz的范围中。

[0040] 在一些实施例中,分辨率  $\Delta R$  大于0.5mm,其中通过下列方程式计算  $\Delta R$ :  $\Delta R = \lambda F$ ,其中 $\lambda$ 是自该激发传感器发射的该超声波能量脉冲的平均波长,且 $F$ 是孔径的焦距对孔径的直径之比。在一些实施例中, $\Delta R$ 大于1mm、2.5mm或5mm。

[0041] 在一些实施例中,自该激发传感器发射的该超声波能量的至少80%、90%或95%限定于具有在1cm至4cm的范围中的横向宽度的声波照射体积。

[0042] 在一些实施例中,该目标选自肾结石、胆结石、组织钙化区域、钙化或其他生物矿化区域、声阻抗完全不同于天然组织的异物及造影剂的累积组成的群组。在一些实施例中,该目标是肾结石。

[0043] 在一些实施例中,该目标是造影剂的累积,其中该造影剂具有对组织、细胞、器官、异物、肾结石、胆结石或动脉粥样化斑块的特定亲和性。在一些实施例中,该造影剂是微气泡。在一些实施例中,该方法进一步包括将该微气泡施予哺乳类受试者的步骤。

[0044] 在一些实施例中,该方法进一步包括分析该经发射超声波能量脉冲的振幅及该超声波能量脉冲的该经接收、反射分量的振幅的变化的步骤及在该经接收、反射分量具有大于该经发射超声波能量脉冲的变化时识别米氏(Mie)散射体的步骤。经反射振幅的增大的变化可被解译为自大小相当于声场的波长( $1 < 2\pi a / \lambda < 10$ )的对象米氏散射的结果。

## 附图说明

[0045] 将关于下文描述及随附的附图更好地理解本发明的这些及其他特征、方面及优点,其中:

[0046] 图1是产生弱聚焦超声波束的表面的例示性激发传感器的示意图解。

[0047] 图2A是沿躯干的表面平移且发射弱聚焦超声波束的激发传感器连同在定位激发传感器使得束涵盖目标时的反射的示意图解。图2B示出具有反射弱聚焦超声波束的分量的目标的躯干的2D截面图。

[0048] 图3是针对目标位置的脉冲-回波卷积的示意表示。

[0049] 图4是用于通过使用平移或转向的弱聚焦束进行脉冲-回波卷积而定位目标的过程流程图。

[0050] 图5A是使用低频率超声波的可能目标检测算法的过程流程图。图5B是涉及多个坐标处的测量的另一可能目标检测算法的过程流程图。

[0051] 图6表示使用高频率超声波实时原位成像的躯干的2D截面图。

[0052] 图7A及图7B图示用于体外测试本发明的组织仿体中的目标的一个示例。

[0053] 图8是附装至感测传感器(水听器)的能够产生弱聚焦束的一个例示性激发传感器的相片。

[0054] 图9A、图9B及图9C示出来自使用一个例示性超声波装置的实验的代表性脉冲-回波数据。

[0055] 图10A是通过分析脉冲-回波数据以表示目标的位置而确定的值的图形表示。图10B是图10A中的值的色码表示。

[0056] 图11A是示例2中所概述的猪模型中的超声波的皮下施用的图。图11B提供在3cm及4cm深度中测量的正规化压力振幅。

[0057] 图12A提供针对 $\alpha=-4$ 度沿颅-尾轴测量的代表性压力回波(kPa)对深度(g)。图12B提供针对 $\alpha=-15$ 度沿颅-尾轴测量的代表性压力回波(kPa)对深度(g)。

[0058] 图13A是呈现依据相对于沿颅-尾轴的表面的角度( $\alpha$ ,度)而变化的经记录压力回波的图。图13B是呈现依据相对于沿背-腹轴的表面的角度( $\alpha$ ,度)而变化的经记录压力回波的图。

[0059] 图14A是用于结合覆迭的背-腹轴及颅-尾轴体内测试本发明的猪模型的图片。图14B是沿背-腹轴及颅-尾轴测量的最大压力回波的色码表示。

## 具体实施方式

[0060] A. 定义

[0061] 除非另有指定,否则如下文所陈述般定义权利要求书及说明书中所使用之术语。此外,如果本文中所使用的任何术语或符号未如下文所陈述般定义,则其应在此项技术中具有普通含义。

[0062] 如本文中及随附权利要求书中所使用,除非本文中另有指示或上下文明显矛盾,否则在描述组件的上下文中(尤其在以下权利要求书的上下文中)单数冠词(诸如“一”、“一个”及“该”)及类似指涉物应被解释为涵盖单数及复数两者。除非本文中另有指示,否则本文中值范围的引述仅意欲于用作个别地引用落于该范围内的各单独值(包含该范围的上限及下限)的速记法,且各单独值如同其在本文中个别地引述般并入说明书中。除非本文中另有指示或上下文明显矛盾,否则可以任何适合次序执行本文中所描述的所有方法。除非另有规定,否则本文中所提供的任何及所有示例或例示性语言(例如,“诸如”)的使用仅意欲于更好地说明实施例且并未限制权利要求书的范畴。说明书中的语言不应被解释为将任何非主张组件指示为必不可少。

[0063] 术语“体内”是指发生在活体内的过程。

[0064] 术语“原位”是指发生在原始、天然或既有部位或位置中的过程。

[0065] 术语“非原位”是指发生在外部、异地或远离天然位置的过程。

[0066] 术语“目标”在用于本说明书中时是指原位存在于生物结构内、存在于受试者(其位置可使用本发明的装置及方法来原因)内的对象。例示性目标包含肾结石、胆结石、组织钙化区域、钙化或其他生物矿化区域、声阻抗完全不同于组织的异物及造影剂(靶向或非靶向)的累积等。

[0067] 术语“近似准直”或“弱聚焦”是指其中各x及y(在x及y的规定范围内)处的非降额瞬时压力自跨声波照射体积内的z值范围对应于x及y的非降额压力偏离小于规定上限的能量状态,其中z是法向于孔径面的坐标轴。

[0068] B. 其他解译惯例

[0069] 本文中所引述的范围应被理解为范围内的所有值(包含所引述端点)的速记。例如,1至50的范围应被理解为包含来自下列组成的群组的任何数字、数字组合或子范围:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49及50。

[0070] 当本发明的方法包括多个步骤时,除非另有指示,否则不要求以特定次序执行多个步骤。本文中所提供的描述或权利要求书并未直接或间接要求特定次序。

[0071] C.用于原位定位目标的装置及系统

[0072] 本发明是关于一种与先前技术中所使用的其他装置相比使用宽束、低频率(<1MHZ)超声波的基本上新颖装置,其经由改进信号对背景比而赋予本发明技术优点。相较于多数超声波成像技术,其在实施方面也是根本上不同,因为其检测目标(诸如肾结石、胆结石、声阻抗完全不同于组织的异物及造影剂(靶向或非靶向)的累积等)且映像目标的位置而不产生影像。相当于螺栓探测器,这允许较低使用技术水平。

[0073] 相比于被定义为产生需要将影像重新平移至受试者上的额外步骤的非原位表示的成像,映射在本文中定义为原位检测目标而不产生及解译该影像。成像与映像之间的差异可通过指定在映像的情况下来自目标的声音(回波)的反射比对象或探测器的大小更分散来阐明,且因此需要多个读数,自此出现与最接近于肾结石的表面位置同心的图案。

[0074] 图1中图示弱聚焦超声波束的一般概念。抵靠表面102保持激发传感器101。术语“弱聚焦超声波束”是指其中体积103内的非降额瞬时压力是在自标称值的规定变化内的状态。

[0075] 在一些实施例中,体积远离孔径至少3cm开始且延伸至少4cm。在一些实施例中,体积远离孔径至少2cm、2.5cm、3cm、3.5cm、4cm、4.5cm、5cm、5.5cm、6cm、6.5cm、7cm、7.5cm、8cm、8.5cm、9cm、9.5cm、10cm、10.5cm、11cm、11.5cm、12cm、12.5cm、13cm、13.5cm、14cm、14.5cm、15cm、15.5cm、16cm、16.5cm、17cm、17.5cm、18cm、18.5cm、19cm或20cm开始且远离孔径延伸至少2cm、2.5cm、3cm、3.5cm、4cm、4.5cm、5cm、5.5cm、6cm、6.5cm、7cm、7.5cm、8cm、8.5cm、9cm、9.5cm或10cm。在一些实施例中,体积远离孔径至少4cm、4.5cm、5cm、5.5cm、6cm、6.5cm、7cm、7.5cm、8cm、8.5cm、9cm、9.5cm、10cm、10.5cm、11cm、11.5cm、12cm、12.5cm、13cm、13.5cm、14cm、14.5cm、15cm、15.5cm、16cm、16.5cm、17cm、17.5cm、18cm、18.5cm、19cm、19.5cm或20cm终止。

[0076] 在一些实施例中,各x及y(在x及y的规定范围内)处的非降额瞬时压力自跨开始于 $z=3\text{cm}$ 的z值范围对应于体积内的x及y的非降额压力偏离小于6dB,其中z是法向于孔径面的坐标轴。(图1)

[0077] 在一些实施例中,z值是在3cm与7cm之间的范围中。在一些实施例中,z值是在3cm与8cm之间的范围中。在一些实施例中,z值是在3cm与9cm之间的范围中。在一些实施例中,z值是在3cm与10cm之间的范围中。在一些实施例中,z值是在3cm与11cm之间、在3cm与12cm之间、在3cm与13cm之间、在3cm与14cm之间、在3cm与15cm之间、在3cm与16cm之间、在3cm与17cm之间、在3cm与18cm之间、在3cm与19cm之间、在3cm与20cm之间、在4cm与8cm之间、在4cm与9cm之间、在4cm与10cm之间、4cm与11cm之间、在4cm与12cm之间、在4cm与13cm之间、在4cm与14cm之间、在4cm与15cm之间、在4cm与16cm之间、在4cm与17cm之间、在4cm与18cm之间、在4cm与19cm之间、在4cm与20cm之间、在5cm与9cm之间、在5cm与10cm之间、在5cm与11cm之间、在5cm与12cm之间、在5cm与13cm之间、在5cm与14cm之间、在5cm与15cm之间、在5cm与16cm之间、在5cm与17cm之间、在5cm与18cm之间、在5cm与19cm之间、在5cm与20cm之间、在6cm与10cm之间、在6cm与11cm之间、在6cm与12cm之间、在6cm与13cm之间、在6cm与14cm之间、在6cm与15cm之间、在6cm与16cm之间、在6cm与17cm之间、在6cm与18cm之间、在6cm与19cm之间、在6cm与20cm之间、在7cm与11cm之间、在7cm与12cm之间、在7cm与13cm之间、在7cm与14cm之间、在7cm与15cm之间、在7cm与16cm之间、在7cm与17cm之间、在7cm与18cm之间、在

7cm与19cm之间、在7cm与20cm之间、在8cm与12cm之间、在8cm与13cm之间、在8cm与14cm之间、在8cm与15cm之间、在8cm与16cm之间、在8cm与17cm之间、在8cm与18cm之间、在8cm与19cm之间、在8cm与20cm之间、在9cm与13cm之间、在9cm与14cm之间、在9cm与15cm之间、在9cm与16cm之间、在9cm与17cm之间、在9cm与18cm之间、在9cm与19cm之间、在9cm与20cm之间、在10cm与14cm之间、在10cm与15cm之间、在10cm与16cm之间、在10cm与17cm之间、在10cm与18cm之间、在10cm与19cm之间、在10cm与20cm之间、在11cm与15cm之间、在11cm与16cm之间、在11cm与17cm之间、在11cm与18cm之间、在11cm与19cm之间或在11cm与20cm之间的范围中。

[0078] 在一些实施例中,  $x$ 及 $y$ 值是在0cm与至少0.5cm、1cm、1.5cm、2cm、2.5cm、3cm、3.5cm、4cm、4.5cm、5cm、5.5cm、6cm、6.5cm、7cm、7.5cm、8cm、8.5cm、9cm或10cm之间的范围中。在一些实施例中,  $x$ 及 $y$ 值是在0cm与小于3cm、4cm、5cm、6cm、7cm、8cm、9cm、10cm、11cm、12cm、13cm、14cm、15cm、16cm、17cm、18cm、19cm或20cm之间的范围中。

[0079] 在一些实施例中, 各 $x$ 及 $y$  (在 $x$ 及 $y$ 的规定范围内) 处的非降额瞬时压力自跨 $z$ 值的范围对应于体积内的 $x$ 及 $y$ 的非降额压力偏离小于4.5dB、5dB、5.5dB、6dB、6.5dB、7dB、7.5dB、8dB、8.5dB、9dB、9.5dB、10dB、10.5dB、11dB、11.5dB、12dB、13dB、13.5dB、14dB、14.5dB、15dB、15.5dB、16dB、16.5dB、17dB、17.5dB、18dB、18.5dB、19dB、19.5dB或20dB。

[0080] 与直觉相反的是, 本发明进一步依赖于使用较低频率声波 (即, 子MHz频率), 其通过减少来自周围组织 (背景) 的反射而减小空间分辨率 (根据衍射限制, 500kHz将具有最小3mm分辨率) (相较于用于成像超声波应用的频率) 且改进检测来自目标 (举例而言, 诸如肾结石大小的对象、胆结石、声阻抗完全不同于组织的异物及造影剂 (靶向或非靶向) 的累积) 的能力。此背景源自大小相当于成像技术中所使用的波长 ( $f=5\text{MHz}$ 至 $10\text{MHz}$ ,  $\lambda=0.3\text{mm}$ ) 的细胞结构。散射的物理学是波长相依性; 当散射对象的大小远小于波长时, 散射的概率显著减小。

[0081] 本发明的一些实施例依赖于使用具有在以下范围中的低频率的声波: 100kHz至1MHz、200kHz至1MHz、300kHz至1MHz、400kHz至1MHz、500kHz至1MHz、600kHz至1MHz、100kHz至900kHz、200kHz至900kHz、300kHz至900kHz、400kHz至900kHz、500kHz至900kHz、600kHz至900kHz、100kHz至800kHz、200kHz至800kHz、300kHz至800kHz、400kHz至800kHz、500kHz至800kHz、600kHz至800kHz、100kHz至700kHz、200kHz至800kHz、300kHz至800kHz、400kHz至800kHz、500kHz至800kHz、600kHz至800kHz、100kHz至700kHz、200kHz至700kHz、300kHz至700kHz、400kHz至700kHz、400kHz至600kHz、500kHz至600kHz、100kHz至600kHz、200kHz至600kHz、300kHz至600kHz、400kHz至600kHz、500kHz至600kHz或550kHz至600kHz。

[0082] 在一些实施例中, 自激发传感器发射的声脉冲包括具有一个或多个频率的声波。在一些实施例中, 自传感器发射的声脉冲包括具有一个或多个振幅的声波。

[0083] 由于在本发明中所使用的声波具有远低于由典型成像超声波应用所使用的声波的频率, 故本发明中所公开的装置及系统提供较低空间分辨率。当使用方程式 [1] (即,  $\Delta R = \lambda F$ ) 计算分辨率时,  $\lambda$  是声波的波长且  $F$  是声系统的光圈值, 由低频率波提供的分辨率大于0.3mm。在一些实施例中, 分辨率 ( $\Delta R$ ) 大于0.4mm、大于0.5mm、大于0.6mm、大于0.7mm、大于0.8mm、大于0.9mm、大于1mm、大于2mm、大于2.5mm、大于3mm、大于5mm、大于10mm、大于15mm、大于20mm、大于23mm、大于25mm或大于30mm。

[0084] D. 用于原位定位目标的方法

[0085] 在本发明的一些实施例中,超声波装置放置于被怀疑具有目标(例如,肾结石、胆结石、组织钙化区域、声阻抗完全不同于组织的异物及造影剂(靶向或非靶向)的累积等)的人类或动物受试者的躯干的表面上。该装置发送声脉冲,且接着接收反射(回波)。记录在如自脉冲的起点测量的特定时间窗口内此经反射信号的振幅。可使用一组位置的反射的振幅以通过整合至该装置的内部计算机或通过具有足够精熟度的用户建构映图,这允许确定(1)待确认目标(例如,肾结石)的存在/不存在及(2)待以足够准确度定位的目标的位置使得该装置可与目标原位对准。最后,可针对同心分布分析映图的轮廓,从而导致目标的更精确定位。

[0086] 图2A至图2B中图示使用弱聚焦超声波束来定位目标的一般概念。图2A示出在其沿躯干200的表面平移时产生弱聚焦超声波束的激发传感器202。圆柱形轮廓(即,体积或声波照射体积)204内的非降额瞬时压力是在自标称值的规定变化内。由激发传感器产生的声波的峰值是在中心。强度分布的宽度可被定义为半峰全宽(FWHM)。在一些实施例中,自激发传感器发射的超声波能量主要限定于具有在下列范围中的横向宽度的声波照射体积:1cm至4cm、1cm至4.5cm、1cm至5cm、1cm至6cm、1cm至10cm、0.5cm至4cm、0.5cm至5cm、0.5cm至6cm、0.6cm至7cm、1.5cm至5cm、1.5cm至6cm、1.5cm至7cm或2cm至7cm。在一些实施例中,自传感器发射之大于70%、80%、90%、95%、98%或99%超声波能量限定于具有在下列范围中的横向宽度的声波照射体积:1cm至4cm、1cm至4.5cm、1cm至5cm、1cm至6cm、1cm至10cm、0.5cm至4cm、0.5cm至5cm、0.5cm至6cm、0.6cm至7cm、1.5cm至5cm、1.5cm至6cm、1.5cm至7cm或2cm至7cm。

[0087] 回波是自定位于一深度范围内的深度(相对于孔径面)处的目标对象201产生,其中弱聚焦束的能量高于规定最小值。可通过分析与多个传感器位置及/或角度相关联的回波而产生分布203。

[0088] 使用本发明的方法原位检测及定位的目标对象201可小于2.3cm。在一些实施例中,使用本发明的方法原位检测及定位的目标对象201小于0.5cm、1cm、1.3cm、1.5cm、1.8cm、2cm、2.3cm、2.5cm、2.8cm、3cm、3.3cm、3.5cm、3.8cm、4cm、4.3cm、4.5cm、4.8cm或5cm。

[0089] 用户可沿包含目标的受试者的表面(例如,哺乳类受试者的躯干的表面)移动传感器202。此装置的横向平移将产生照射目标201的入射波的强度改变。在理想情况下,水听器接受角与来自传感器202的经传输信号同心,或其可为离心,从而导致小定位差。

[0090] 图3中进一步图示用于原位检测目标的装置的一个例示性使用。传感器301跨可能含有所关注回波对象305的内部解剖区域外部的解剖区域传送具有宽度(FWHM)及深度的超声波能量脉冲310。在一些实施例中,目标选自自由肾结石、胆结石、组织钙化区域、钙化或其他生物矿化区域、声阻抗完全不同于天然组织的异物及造影剂的累积组成的群组。在一些实施例中,造影剂是具有对组织、细胞、器官、异物、肾结石、胆结石或动脉粥样斑块的特异性亲和性的材料。在一些实施例中,造影剂是微气泡。可在检测目标之前将微气泡施予受试者。

[0091] 对于具有有效直径 $\phi[T]$ 的目标,针对 $\text{FWHM} > \phi[T]$ ,由声治疗总成内的感测传感器(例如,水听器)302、303、304检测来自各循序反射的回波。在一些实施例中,一个传感器既用作感测传感器又用作激发传感器。自传感器传输复数个超声波束306且当该传感器循

序移动至下一位置308时接收复数个回波307。由于较长波长及其相关联空间分辨率减小，经反射信号(回波307)将具有更广分布(称为点扩散函数或PSF)。然而，PSF仍与目标的中心同心使得映射此强度轮廓允许以高于单次测量可能具有的精度确定目标的位置。如图中所图示，各脉冲-回波测量内的循序回波幅度309的集成(ensemble)形成与目标305(即，目标)的位置311(即，形心)同心的分布310。在一些实施例中，分布是如图3中所呈现的高斯分布310或重叠高斯分布或艾瑞函数分布。

[0092] 此集成分析方法及算法可在定位目标时比个别测量(其受限于光束宽度及治疗总成的定位与对准精度两者)更准确(与横向尺寸中的样本数目的平方根成比例)且此外适于经由回馈原位对准治疗总成及目标。

[0093] 在一些实施例中，由处理器分析由感测传感器接收的超声波束的经反射分量以计算目标的位置。在一些实施例中，处理器是包括激发传感器及/或感测传感器的检测装置的部件。在一些实施例中，处理器是单独计算装置的部件。在一些实施例中，处理器测量在通过激发传感器发射声脉冲与通过感测传感器接收声脉冲的经反射分量之间的时间延迟。可使用该时间延迟以确定目标相对于激发传感器或感测传感器的位置。有时，使用超声波束的经反射分量的振幅以确定目标的位置。

[0094] 在一些实施例中，处理器将与目标的位置相关的信息发送至输出装置。在一些实施例中，输出装置是将与目标的位置相关的信息显示为文字、显示为声音或视觉信号或显示为影像的显示设备。在一些实施例中，输出装置产生与目标的位置相关的报告。在一些实施例中，处理器将与目标的位置相关的信息保存于存储装置中以供随后使用。

[0095] 在一些实施例中，处理器可分析经发射超声波能量脉冲的振幅及超声波能量脉冲的经接收、反射分量的振幅的变化。有时，使用经分析变化以确定目标或米氏散射体的位置及存在。

[0096] E. 用于对准传感器的系统及方法

[0097] 在一些实施例中，用户可使用与目标的位置相关的信息以旋转或平移激发传感器以将其对准至目标以用于后续检测。在一些实施例中，将与目标的位置相关的信息发送至被配置为旋转或平移激发传感器以对准至目标以用于后续检测的装置。

[0098] 在一些实施例中，用户可使用与目标的位置相关的信息以旋转或平移感测传感器以将其对准至目标以用于后续检测。在一些实施例中，将与目标的位置相关的信息发送至被配置为旋转或平移感测传感器以对准至目标以用于后续检测的装置。在一些实施例中，激发传感器可仅在其与目标对准时发射超声波能量脉冲。

[0099] 在一些实施例中，用户可使用与目标的位置相关的信息以旋转或平移治疗传感器以将其对准至目标以用于治疗。在一些实施例中，将与目标的位置相关的信息发送至被配置为旋转或平移治疗传感器以对准至目标以用于治疗的装置。在一些实施例中，感测传感器可仅在其与目标对准时接收回波。

[0100] 在一些实施例中，治疗传感器发射具有足以使目标(诸如肾结石、胆结石、组织钙化区域、钙化或其他生物矿化区域、声阻抗完全不同于组织的异物、造影剂(靶向或非靶向)的累积)破裂的能量的束。在一些实施例中，目标涂布有微气泡。治疗传感器可发射能量以引起微气泡的孔蚀以释放足以分裂目标的能量。在一些实施例中，治疗传感器可仅在其与目标对准时发射具有高能量的束。

[0101] 在一些实施例中,一个传感器既充当激发传感器又充当治疗传感器。在一些实施例中,一个传感器充当激发传感器、感测传感器及治疗传感器。在一些实施例中,一个传感器充当感测传感器及治疗传感器。

[0102] 图4概述使用低频率超声波进行目标检测的一个例示性方法。首先,激发传感器传输低频率超声波束(1)。在特定位置中,自目标反射低频率超声波束的分量。感测传感器(例如,水听器)接收自目标反射的回波(2)。处理器确定TOF(飞行时间)以窗口化(window)回波且使用此项技术中已知及/或本文中所描述的各种方法测量回波的幅度(3)。对用户显示幅度及/或存储幅度以供随后使用(4)。用户或机器可使束平移或转向以用于后续测量(5)。处理器可分析及映像幅度信息且确定经接收信号的形心(6)。可由用户或装置使用与形心相关的信息以使治疗总成转向或平移以与目标对准(7)。

[0103] 图5A及图5B进一步提供概述使用低频率超声波的两个可能目标检测算法的流程图。图5A中所概述的第一方法涉及传输短脉冲501,接着由检测器进行一定周期的获取502。分析在获取周期期间获取的回波503例如以确定所有经反射信号的飞行时间。接着,针对所关注飞行时间窗口化经获取数据,记录经窗口化数据的优值的统计504,且存储值505。此循环可重复特定次数(N)508以考虑归因于呼吸的运动。自此测量集成,可针对经收集数据选择统计表示,对结果分级化506且接着对用户实时显示507结果。在此算法中,用户通过更改由经显示数据输出导引的适当坐标而找到适当对准。

[0104] 图5B中所概述的第二方法类似于第一方法,但具有一个主要差异:在针对给定坐标处理且存储特定数目个循环之后,针对不同坐标值存储额外循环518。在更改坐标时,可存储针对给定坐标的经获取数据且比较514该经获取数据与针对不同坐标的经存储数据。此过程允许电子处理经收集数据的分布使得可确定515且对用户显示516分布的形心。

[0105] F. 本发明之优点

[0106] 图6提供使用表示先前技术的高频率超声波实时原位成像的躯干的2D截面图。垂直轴表示自皮肤或表面的深度,且水平尺寸表示正交于表面的尺寸。如此图中所图示的不良信噪比需要使用成像及图案辨识以区别特征且解译结构。其也需要由有经验的超声检查技师进行分析及解译,因为组织的细胞结构对超声波也极具反射性。在此特定示例中,超声检查技师将对象识别为肾结石601。

[0107] 如本文中所图示,本发明允许在不使用单独成像系统或不使用解剖标志进行导航的情况下对准超声波束以用于治疗及诊疗的目的。成像技术可相当精确(例如,x射线CT),但如果接着经由解剖标志将经产生影像投射回至病患上(如常见做法)以便对准超声波治疗传感器与目标,则精度在窗口外直线下降。

[0108] 此外,本发明示出:在选择促成降低背景噪声的较低频率方面存在竞争优势:较低频率既(1)更容易穿透软组织(较少吸收)从而允许更深检测,又(2)通过软组织更少程度地散射回朝向检测器。

[0109] G. 示例

[0110] 下文是用于实施本发明的特定实施例的示例。示例仅出于图示性目的而提供,且并非意欲于以任何方式限制本发明的范畴。已努力确保关于所使用数字(例如,量、温度等)的准确度,但当然应允许某一实验误差及偏差。

[0111] I. 示例1:体外目标检测

[0112] 已使用图7A及图7B中所描述的组织仿体示范本发明。图7A是使用明胶基质填充8cm深的塑料玻璃室701的相片。明胶基质用作组织仿体。目标702悬浮于明胶基质中以表示所关注目标。虽然各种目标可用于示范,但鉴于铅的超声波能量反射性质,铅丸是适合选择。明胶上方的一层水辅助传感器头与明胶之间的耦合。图7B示出具有作为目标的5号(7.5mm直径)铅丸702的实验设置的俯视图。5x5cm网格703已叠加于照片上。

[0113] 如图8中示意性地示出,超声波传感器801(称为主要传感器)被配置于外壳802中。主要传感器并入能够由独立运算线性放大器非相干地驱动的多个组件,使得由主要传感器中的作用组件发射的声能量波相长及相消地干涉以产生弱聚焦束,在此情况下是近似圆柱形声能量束,有时称为准直束。主要传感器可包括激发传感器及治疗传感器。主要传感器也可包括既可充当激发传感器又可充当治疗传感器的一个传感器。

[0114] 第二传感器(称为感测传感器803)与外壳802中的激发传感器并排定位。在对准主要传感器801的作用区域及感测传感器803的作用区域的情况下,在脉冲起始于主要传感器面处与回波到达于感测传感器处之间流逝的时间是近似回波之飞行时间( $\delta t$ ),且可通过下列方程式而与传感器-水听器与对象之间的总距离( $\delta x$ )相关:

[0115]  $\delta x = (c \cdot \delta t) / 2$  方程式[2]

[0116] 其中 $c$ 是声音在基质中的速度。外壳802、主要传感器801及感测传感器803共同组成治疗头总成804。

[0117] 治疗头总成804定位于明胶基质上方且在 $x$ 及 $y$ 两者上以1cm增量跨5x5cm网格703扫描。接着针对振幅分析且绘制所得脉冲-回波数据。

[0118] 经发射信号是小数目个超声波脉冲(5次循环,580kHz,1.1MPa)。此处所使用的目标是铅拟饵,其是稍微非对称的。取决于肾结石组合物,预期来自此目标的信号反射的强度比天然肾结石的强度高2至4倍(下文比较反射系数)。然而,这可通过转至更高传输压力而予以补偿。

[0119] 跨网格分布的轮廓回波的形状(PSF,上文所示出)是归因于来自目标处的反射的干涉图案与检测几何结构的组合。尽管上述分布的峰值是在中心,但分布可归因于由目标产生的波干涉图案的物理学(其大小相当于声波的波长)而更复杂。

[0120] 图9A至图9C中重现代表性脉冲-回波数据。在每一情况下,以 $t=20$ 微秒示出脉冲接通时间。感测传感器迹线示出来自束的路径内的反射表面的回波。以约 $t=140$ 微秒,来自室701的壁及底面的回波开始到达感测传感器803。图9A示出表示目标的完全错失的回波的迹线。图9B示出表示来自目标的掠(部分)反射的回波的迹线。图9C示出表示至目标的直接命中的回波的迹线。

[0121] 1.4ms至3.4ms的窗口内的声回波的最大振幅在图10A中被绘制为依据位置而变化。尽管用于反射的点扩散函数比此处所呈现的复杂,但可使用对称函数(诸如高斯分布)以估计分布的形心(与光学类似,其中出于寻找形心的目的,可将艾薇分布近似计算为高斯分布)。在此特定示例中,来自回波的循序数据拟合于包含定位形心( $x_0, y_0$ )的参数的2D高斯分布。这是凭借以下认知来完成:回波声波( $i(x)$ )的分布通过由传输器产生的高斯束强力确定。尽管未先验计算模糊函数的确切函数形式,但高斯的使用与对模糊函数成为传输束宽度中的高斯分布的主要贡献一致。如图10B中所示出,将最大振幅值的数组拟合于2D高斯分布导致分布的形心的估计且因此导致目标相对于表面的位置;拟合估计形心在“0cm”

正方形的中心的0.2cm内,其在此实验的实验误差内。

[0122] II. 示例2:体内目标检测

[0123] 已在植入有结石的30kg活猪模型(图14A)中进一步示范本发明,如在R.F.Paterson等人的Percutaneous stone implantation in the pig kidney:a new animal model for lithotripsy research,J.Endourol.,16:8,543-547,(2002)中所描述。

[0124] 具体言之,使用导管将4mm半胱氨酸肾结石插入于活猪的右输尿管的近端1/3中。使用诊断超声波将输尿管的深度验证为在皮肤下方近似 $3.5 \pm 0.5$ cm处以可视化插入至输尿管中的导管鞘的深度。接着在开始回波定位之前缩回鞘。

[0125] 如图11A中所图示,在厚层中使用声耦合凝胶(Aquasonic)以耦合装置的传感器及水听器两者同时沿各轴旋转,此产生在1mm与5mm之间的自表面的额外偏离。使用以75W电功率、580kHz的频率驱动的平面25mm正方形传感器传输10微秒持续时间脉冲。图11A中提供用于其中传感器被保持于角度 $\alpha$ 的皮下超声波传输的模型,其中超声波压力(体积)的6dB等压表面被呈现为虚线椭圆柱体。所得体内声轴( $\beta$ )可不同于 $\alpha$ 。

[0126] 以自皮肤的3cm至4cm深度递送的皮下压力是在1MPa与1.1MPa之间,如由脱气水箱中的水听器所验证。使用脱气水箱中的水听器以3cm及4cm轮廓测量自以580kHz驱动的13mm宽正方形传感器的束深度。图11B中提供以3cm深度(空心圆)或以4cm深度(空心矩形)测量的压力振幅。

[0127] 电触发器经记录以计算经反射回波的飞行时间。使用安装针水听器(Y104,来自Sonic Concepts,580kHz下的近似6V/Mpa传递函数)与10x增益前置放大器(SRS 983)记录回波。使用具有0.1度准确度的倾斜仪(Johnson Level)以测量相对于皮肤表面的角度。

[0128] 图12A及图12B提供沿颅-尾轴针对 $\alpha = -4$ 度(图12A)及 $\alpha = -15$ 度(图12B)测量的代表性压力回波(kPa)对自皮肤的深度(y)。使用声音的近似覆盖速(1500m/s)将自经记录压力波的飞行时间转换为深度,且因此表示近似深度。经记录压力回波也被呈现为依据相对于沿两个轴:颅-尾轴(图13A)及背-腹轴(图13B)的表面的角度( $\alpha$ ,度)而变化。

[0129] 针对相对于皮肤的法线的各角度一式三份地记录压力回波(例如,图12A/B及图13A/B),以改进呼吸期间的取样。经接收数据经窗口化至 $26\mu\text{s}$ 至 $66\mu\text{s}$ 之间的往返飞行时间,此对应于2cm至5cm的深度范围。经窗口化数据的最大值是使用其伴随测量角度进行记录。在图14B中,最大值接着被分级化成三级:0kPa至90kPa、90kPa至120kPa及120kPa至150kPa且被指派色彩:分别是白色、灰色及黑色且呈现于颅-尾轴及背-腹轴上。在图14A中,所调查轴覆盖于猪。

[0130] 背-腹轴扫描仅显现无高度反射性峰值的背景反射,如图13B及图14B中所图示。相比之下,颅-尾扫描示出高反射率区域,如图13A及图14B(黑框)中所示出。将经反射回波拟合于高斯产生其中形心 $x_0 = -3.4657 \text{度} \pm 0.38$ 、半宽 $= 2.5202 \pm 0.574 \text{mm}$ 及恒定背景 $y_0 = 52.61 \pm 2.31 \text{kPa}$ 的拟合。经由针对在皮肤下方4cm对象的角位移检查的总横向皮下距离是沿背-腹轴3cm及沿颅-尾轴2cm。

[0131] 在颅-尾扫描中自0度至-5度的高度反射性峰值区域示出具有标准偏差22.5kPa(其对应于23%平均值变化)的较高数据变化。相比之下,在颅-尾扫描中例如自1度至15度的低反射率区域具有较低反射率变化且也显示较严格标准偏差7.85kPa(其对应于13%平

均值)。如由标准偏差测量的此增大的可变性被解译为增大的角灵敏度的签名,如自来米氏体系中的物件的散射所预期。尽管米氏散射截面的确切角相依性随大小及反射系数而改变,但其在所有情况中尖锐于平面几何接口的余弦相依性。More and Ingard (1968) 第7章理论声学(Theoretical Acoustics)。

[0132] 因此,此分析可验证肾结石的位置,与其先验放置一致。

[0133] 在一些情况下,此算法可经自动化以给定实时回馈,其中色彩分级对应于指示灯。此外,装置也可经平移以及倾斜以辅助定位同时扫描整个输尿管。

[0134] III. 示例3:体内目标检测的验证

[0135] 经反射压力分布的分析:

[0136] 鉴于肾结石相对于经传输束宽度的小大小,经反射声波的模糊函数或点扩散函数(PSF)分布应由经传输束的束宽度主宰。经传输束宽度最佳可通过衍射方程式(例如,Sommerfeld-Rayleigh方程式或Fresnel-Kirchhoff方程式)的解来描述,但通常通过高斯拟合于良好近似,如在光学应用中广泛实践。在4cm的深度处,经传输束宽度拟合具有近似12mm的束半宽(图11B)的高斯。

[0137] 在4cm的深度处,12mm传输束宽度对应于近似16度的角度 $\alpha$ 。额外考虑是自耦合凝胶至皮肤的传输角。声耦合凝胶是由意欲用于将声阻抗匹配于诊断体系中的皮肤的专有混合物制成,其中声阻抗是声速与密度的乘积的函数。已观察到,不同的声凝胶在传输速率方面变化达若干百分比。此外,由于匹配密度及声速的乘积,故未独立匹配声速。

[0138] 在声凝胶/皮肤接口处的声速变化的结果是也将影响传输角。例如,30%声速差将导致近似30%角度改变,且与法线成6度入射角( $\alpha$ )可导致8度传输角( $\beta$ )。

[0139] 虽然依据角度而变化的回波数据未跨越16度的宽度而是跨越6度至8度的宽度,但在存在呼吸运动的情况下达成确切数值一致性(尤其精确瞄准)的难度被广泛理解,且通常透过移除受呼吸运动影响的数据而处置。尽管针对呼吸运动的效应的确切模型不可用,但窗口 $\alpha = -5$ 度至1度中观察到的峰值压力的增大的变化(例如,30%变化对此窗口外部的20%变化)与达成确切数值一致性的挑战一致,且支持进行多次测量以减小测量误差的方法。

[0140] 经反射压力振幅的验证

[0141] 假定完美指向对准,可自各衰减源的考虑估计回波的预期振幅:

[0142]  $P_{\text{echo}} = (P_{\text{in}}) (L) (A) (R) (D)$  方程式[3]

[0143] 其中 $P_{\text{echo}}$  = 自回波接收的压力

[0144]  $P_{\text{in}}$  = 来自传感器的初始压力脉冲

[0145]  $L$  = 来自球形表面上的反射的球形扩散损耗

[0146]  $A$  = 来自给定路径长度的介质(组织)的衰减

[0147]  $R$  = 肾结石界面处或自微气泡散射的反射系数

[0148]  $D$  = 接收器的方向性

[0149] 方程式[3]是基于控管回波定位的基本声呐方程式,其中 $P_{\text{out}}$ 对应于回波强度, $P_{\text{in}}$ 对应于经传输信号位准, $L$ 及 $A$ 对应于来自扩散及衰减的传输损耗,且 $R$ 对应于目标强度。归因于具有在此研究中考虑的范围中的可忽略角相依性的当前实施例中所使用的针水听器,将接收器焦点或方向性( $D$ )近似计算为1。单独考虑噪声位准或背景。

[0150] 凝胶-组织接口的传输系数 $T$ 近似计算为1,且因此自方程式[3]省略,然而,将单独考虑对传输角的角相依性。此外,不考虑涉及反射及混响的替代路径。在计算 $L$ 及 $R$ 时隐含的是肾结石为球形,鉴于在此频率下,波长及肾结石直径大小相当,所以这并非不合理近似法。下文提及该近似法的含义。

[0151] 归因于球形扩散损耗的几何耗散

[0152] 回波压力在其向后传播时随距离而减小:

$$[0153] \quad \frac{I}{I_a} = \frac{r^2}{R^2} \cos^2 \theta \quad \text{方程式[4]}$$

[0154] 其中 $I_a$ 是经反射声强度, $r$ 是目标(输尿管肾结石)的半径,且 $R$ 是自肾结石至接收器的距离, $\theta$ 是传感器相对于至肾结石的视线的角度。对于本文中所呈现的角度,余弦相依性是可忽略的,且压力应为强度的平方根,此简化为:

$$[0155] \quad \frac{P}{P_a} = \frac{r}{R} \quad \text{方程式[5]}$$

[0156] 其中 $P_a$ 是经反射压力振幅,且 $P_0$ 是入射压力振幅。对于 $R=4\text{cm}$ 至 $15\text{cm}$ ,所得衰减将是 $L=0.125$ 至 $0.03$ 的因子,其分别表示对方程式[3]中的回波强度的衰减的最大贡献。

[0157] 衰减/耗散

$$[0158] \quad D(d) = \frac{P}{P_0} = e^{-afd} \quad \text{方程式[6]}$$

[0159] 其中 $a$ 是衰减系数, $f$ 是频率, $d$ 是行进距离,且 $P_0$ 是在 $d=0$ 处的压力。组织的衰减系数是 $0.5\text{dB MHz}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 。对于往返路径长度 $2 \times 4\text{cm}$ 至 $2 \times 15\text{cm}$ (肾结石的最小及最大深度的两倍),这将分别在 $D=0.8$ (针对 $4\text{cm}$ )至 $D=0.4$ (针对 $15\text{cm}$ )的组织中产生衰减因子。

[0160] 自肾结石的反射

[0161] 可自反射系数算法向于接口的波的经反射压力的部分:

$$[0162] \quad R = \frac{P_r}{P_i} = \frac{z_1 - z_2}{z_2 + z_1} \quad \text{方程式[7]}$$

[0163] 针对 $Z=8$ 的声阻抗,自半胱氨酸肾结石的反射是近似 $R \sim 0.8$ 。将 $4\text{cm}$ 肾结石的上述数字组合至方程式[3]中产生经估计回波:

$$[0164] \quad P_{\text{echo}} = (1.1\text{MPa}) (0.125) (0.8) (0.8) (1) = 88\text{kPa}$$

[0165] 应注意,当考虑背景( $30\text{kPa}$ 至 $50\text{kPa}$ )时,经观察峰值振幅( $140\text{kPa}$ ,图13A)相当于此值。考虑到在计算 $L$ 及 $R$ 时的以下隐含假定,此粗略一致性更令人印象深刻:可通过几何截面描述目标的散射截面。应注意,米氏体系( $1 < 2\pi a / \lambda < 10$ )中的真实散射截面可导致高于或低于目标的几何截面的散射截面。

[0166] 测量的分辨率及SNR

[0167] 通过拟合于图13A中的高斯找到的目标的经测量形心是 $x_0 = -3.4657\text{度} \pm 0.38\text{度}$ 。这是比 $580\text{kHz}$ 声束( $\lambda/2 = 1.29\text{mm}$ )的衍射限制(其是 $\tan^{-1}(2.58\text{mm}/4\text{cm}) = 1.85\text{度}$ )更精确的定位。另外,这是比由经传输束宽度或声波照射体积强加的限制更精确的定位,如由光圈值乘以波长( $F\lambda = 6.5\text{mm}$ 或 $9.2\text{度}$ )所描述。

[0168] 相比于特殊分辨率受经传输超声波束的波长限制的常规诊断超声波成像,此技术受所进行测量的次数限制。使对定位的模拟光学限制适于声学给定:

$$[0169] \quad \langle (\Delta x)^2 \rangle = \frac{s^2}{N} + \frac{8\pi s^4 b^2}{N^2}$$

[0170] 其中是  $\Delta x$  是沿一个维度的定位误差,  $s$  是分布的标准偏差,  $N$  是所记录测量的次数, 且  $b$  是由接收器的尺寸正规化的背景噪声的标准误差。应注意, 归因于测量次数的不确定性针对信号下降为  $1/\sqrt{N}$  且针对背景下降为  $1/N$ 。

[0171] 归因于水听器灵敏度 (其是  $6\text{V/MPa}$ ) 的分辨率, 有理由设定此灵敏度。假定具有 20 倍增益的  $1\text{mV}$  分辨率, 则振幅分辨率可如  $10\text{Pa}$  般低。然而, 将由来自其他皮下特征 (诸如组织接口) 的反射的背景确定 SNR (信噪比)。这突显在子 MHz 体系中操作的优点。通过加长经传输声波的波长, 减小波数 ( $2\pi/\lambda$ ) 且减少归因于组织中的经集中活细胞的漫散射的“斑点”背景。

[0172] 作为组织接口的预期反射率的一个示例, 考虑输尿管的衬里, 其由紧邻水内腔的平滑肌组成, 从而产生  $R=0.066$  的反射系数 (对于肌肉,  $Z_1=1.69\text{Mrayl}$ , 对于水,  $Z_2=1.48\text{Mrayl}$ ), 其是输尿管肾结石的反射系数值的近 10%。人体中的输尿管的圆柱形形状的直径是近似  $5\text{mm}$ , 且考虑到来自内腔的各侧上的两个接口的背景, 这将设定 5 的 SNR。其他表面也可有贡献, 包含皮肤与脂肪、肌肉与脂肪等之间的接口。

[0173] IV. 示例 4: 使用造影剂进行目标检测

[0174] 本发明允许在周围组织上方原位定位具有足够回波强度的材料, 其包含美国专利第 9329260B2 号或 Errico 等人的 *Ultrafast ultrasound localization microscopy for super-resolution vascular imaging*, *NATURE*, 527, 499–502 (2015). (doi:10.1038/nature16066) 中所公开的造影剂, 诸如微气泡。造影剂可注入至所关注区域中。

[0175] 靶向微气泡可含有优先结合至目标的标记。造影剂经注入至所关注区域中。在足够培育期之后, 经由清洗或天然循环过程移除未结合造影剂。在静脉内应用此技术以检测循环系统中的钙沉积物。可应用本发明方法以在不使用解剖标志或成像技术的情况下定位所关注目标 (其可包含钙化组织)。

[0176] 一旦经定位, 便量化靶向造影剂的存在以确认目标的丰度。本发明也可用以通过检测相对于预期宽度的分布宽度的增大而检测组织或器官的渗漏, 诸如检测腹部中的心包膜积液。

[0177] 另外, 一旦经定位, 便可应用本发明方法以在不使用单独成像系统或不使用解剖标志进行导航的情况下对准超声波束以用于治疗及诊疗目的。

[0178] 例如, 可将造影剂注入至输尿管中。可针对值的平铺数组采用脉冲-回波数据。值分布可形成横向于输尿管的 1D 高斯, 但在轴向于输尿管的方向上产生近似恒定值。数据可用以通过在横向方向上将治疗超声波传感器对准至高斯分布的中心而将该传感器对准至输尿管以用于治疗。

[0179] V. 示例 5: 使用靶向微气泡来治疗

[0180] 也使用在美国公开案第 20130123781 号中所公开的微气泡作为造影剂。微气泡选择性地黏着至含带正电钙的材料, 诸如肾结石。将微气泡注入至所关注区域中。在足够培育期之后, 经由清洗或天然循环过程移除未结合造影剂。一旦如本文中所描述般确定微气泡的位置, 便将治疗传感器对准至附着至目标的微气泡。治疗性超声波传感器传输针对微气泡的足够能量以将目标 (例如, 肾结石) 分裂成更小颗粒。

[0181] 相同传感器可发射用于检测的低频率超声波及发射用于治疗应用的超声波两者。此整合进一步简化针对高频率束的靶向应用的对准过程。

[0182] VI. 示例6: 心血管疾病的治疗

[0183] 本发明可用作与生物矿化相关联的心血管疾病的治疗方案的一部分。例如, 主动脉瓣狭窄是通常需要手术的病情。对于具有重要临床问题的一定程度的狭窄但具有不便手术之因素的患者, 可使用弱聚焦超声波束以治疗狭窄。可在使用或不使用引入至主动脉瓣附近的微气泡的情况下实施此狭窄治疗。引入至主动脉瓣附近的微气泡可并入对于与狭窄相关联的钙特定的靶向部分。

[0184] 交叉引用

[0185] 本申请中所引述的所有公开案、专利、专利申请及其他文献针对所有目的以全文引用方式并入本文中, 其引用程度如同个别地指示各个别公开、专利或专利申请或其他文献针对所有目的以引用方式并入本文中那样。

[0186] 等效物

[0187] 虽然已图示及描述各种特定实施例, 但上述说明书并非限制性。将明白, 可在不背离本发明的精神及范畴的情况下作出各种改变。诸多变化将在检视本说明书之后变得对本领域技术人员显而易见。

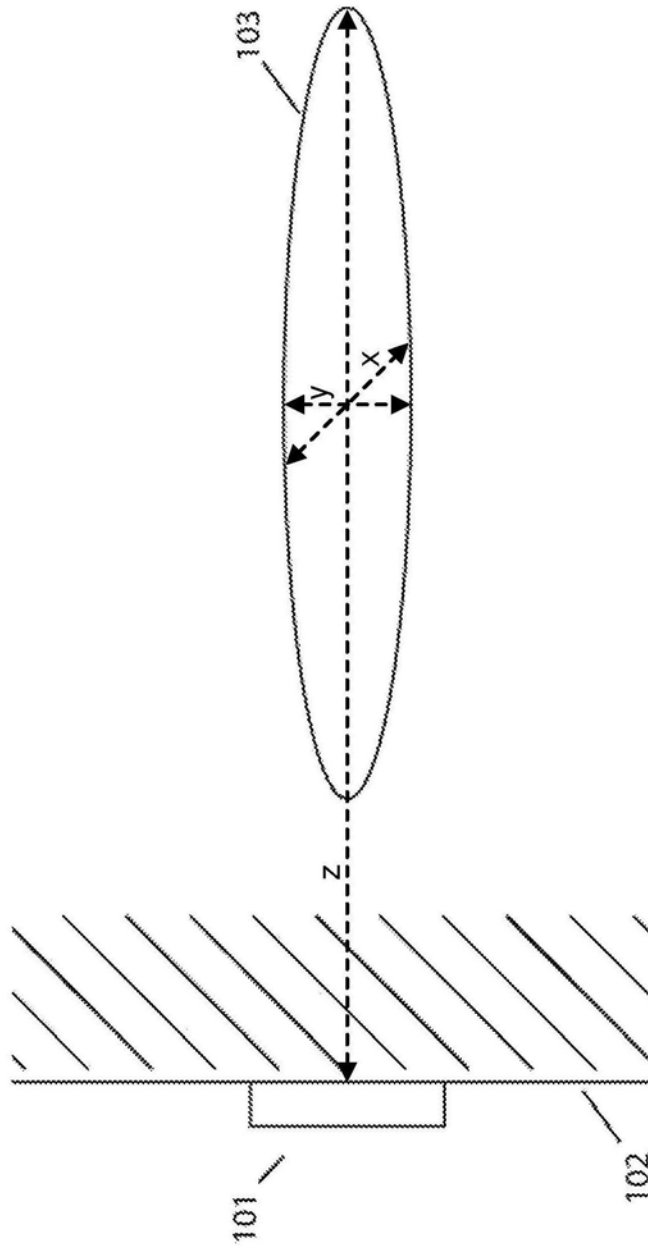


图1

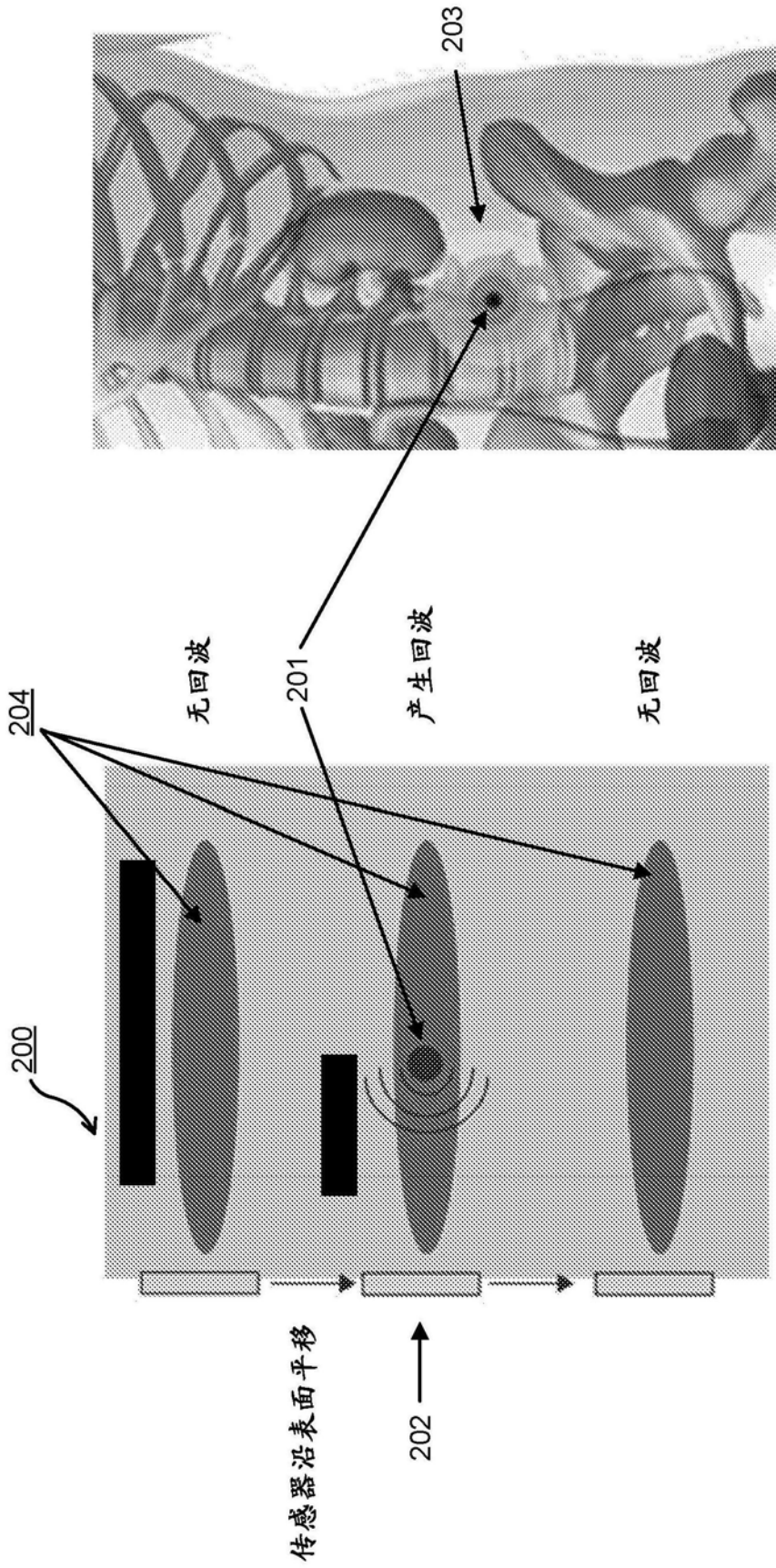


图 2A

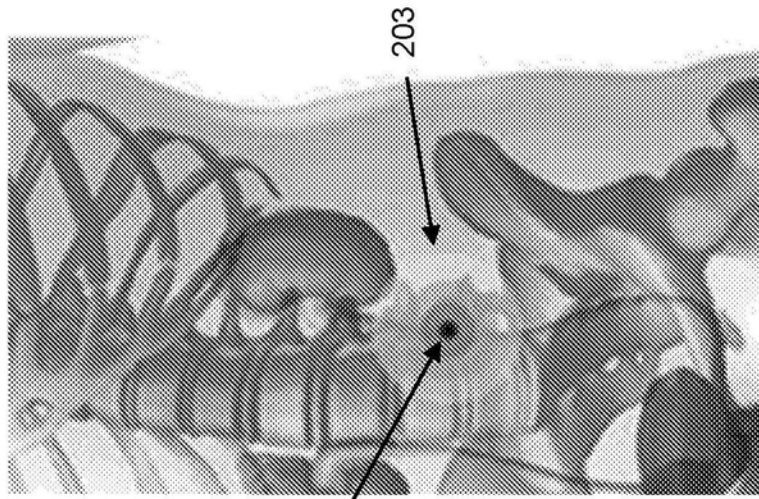


图 2B

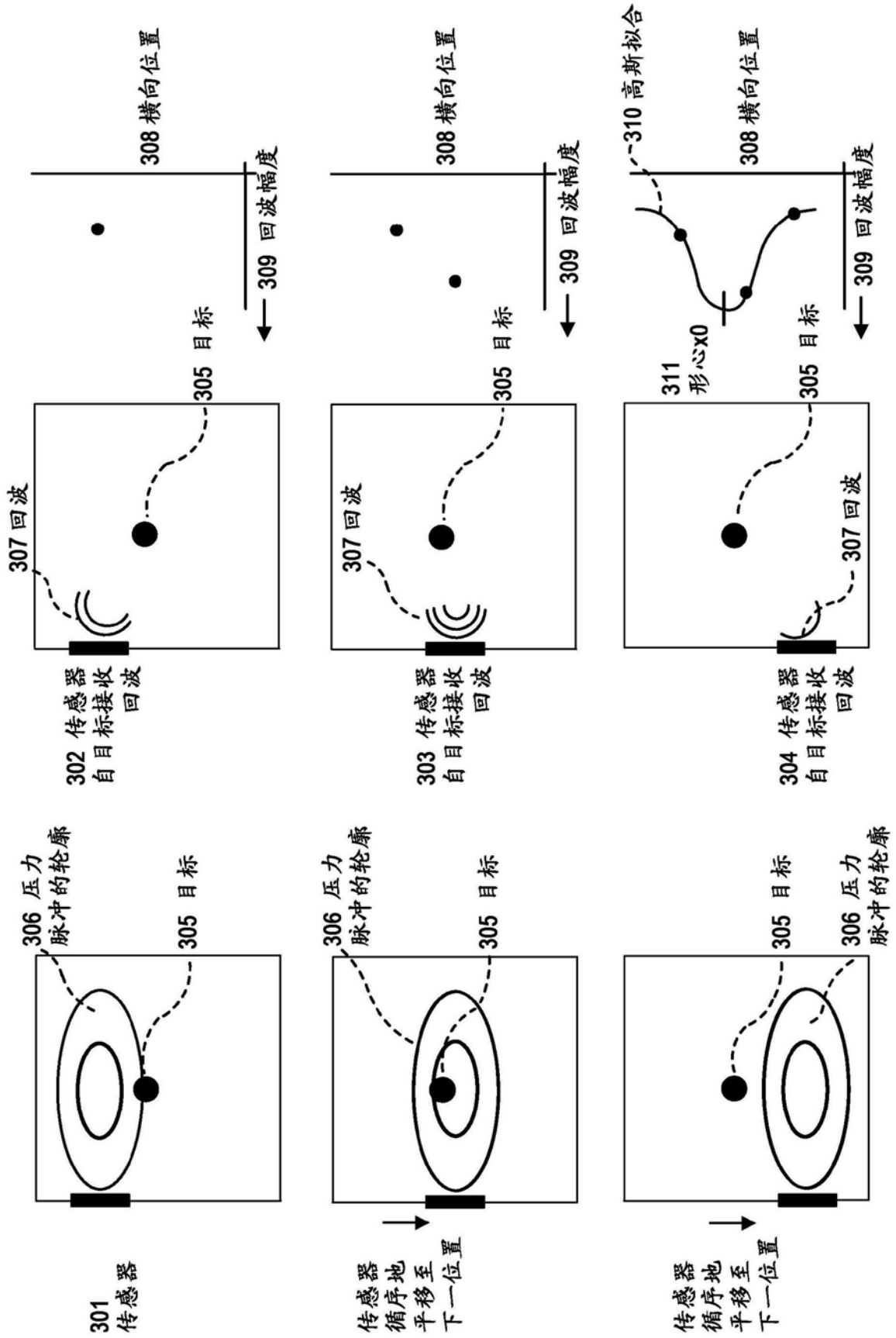


图3

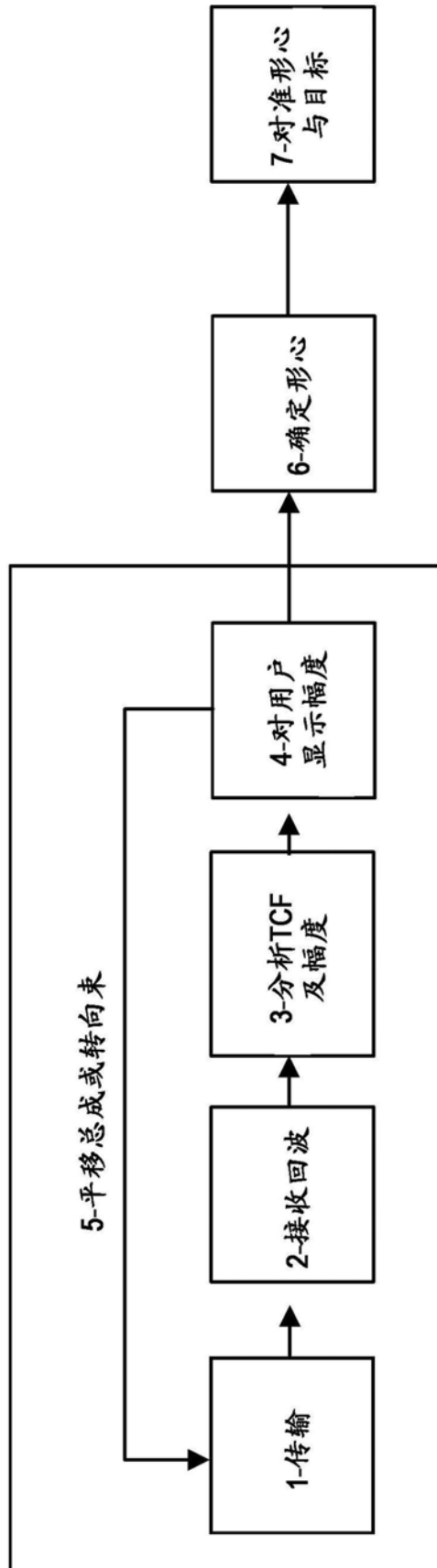


图4

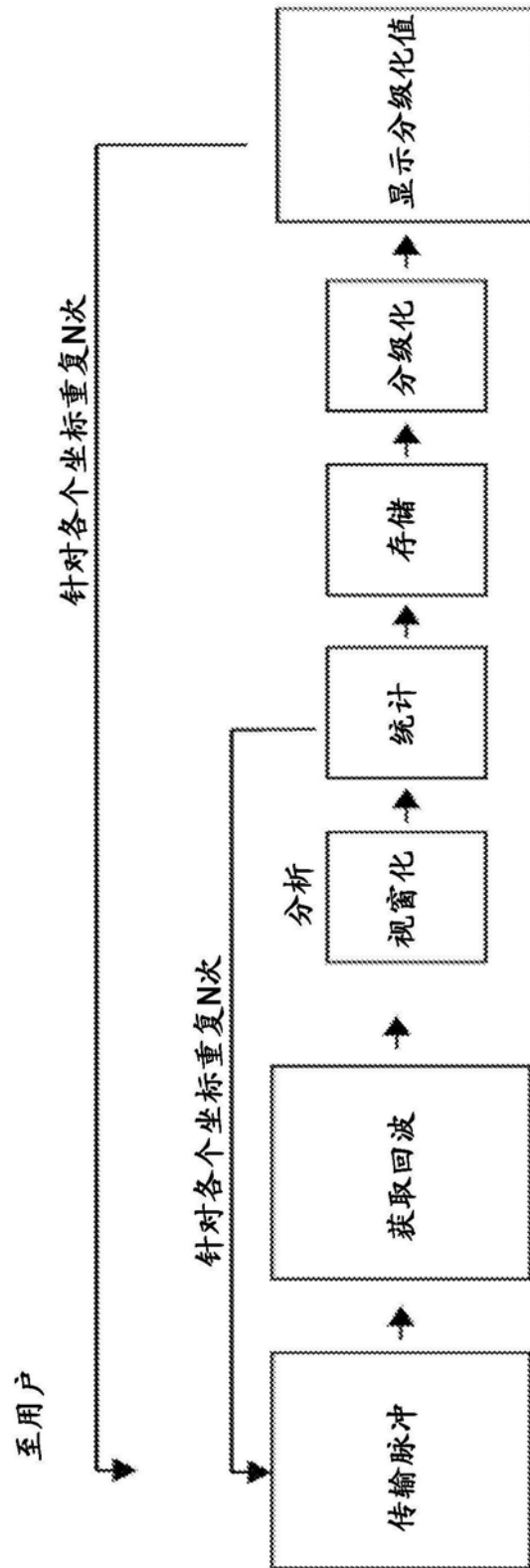


图5A

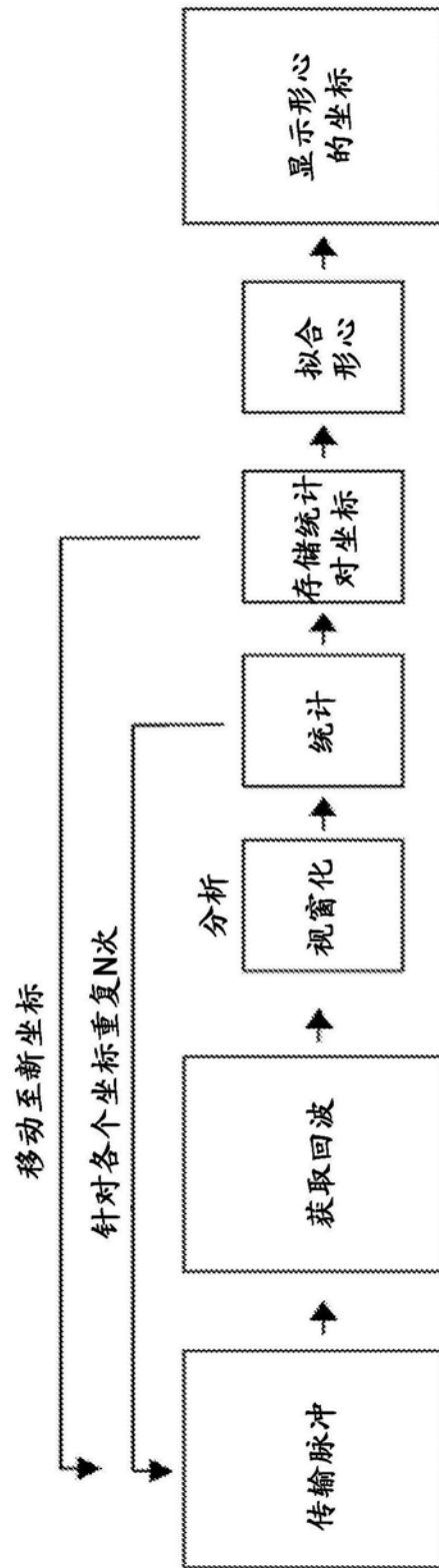


图5B

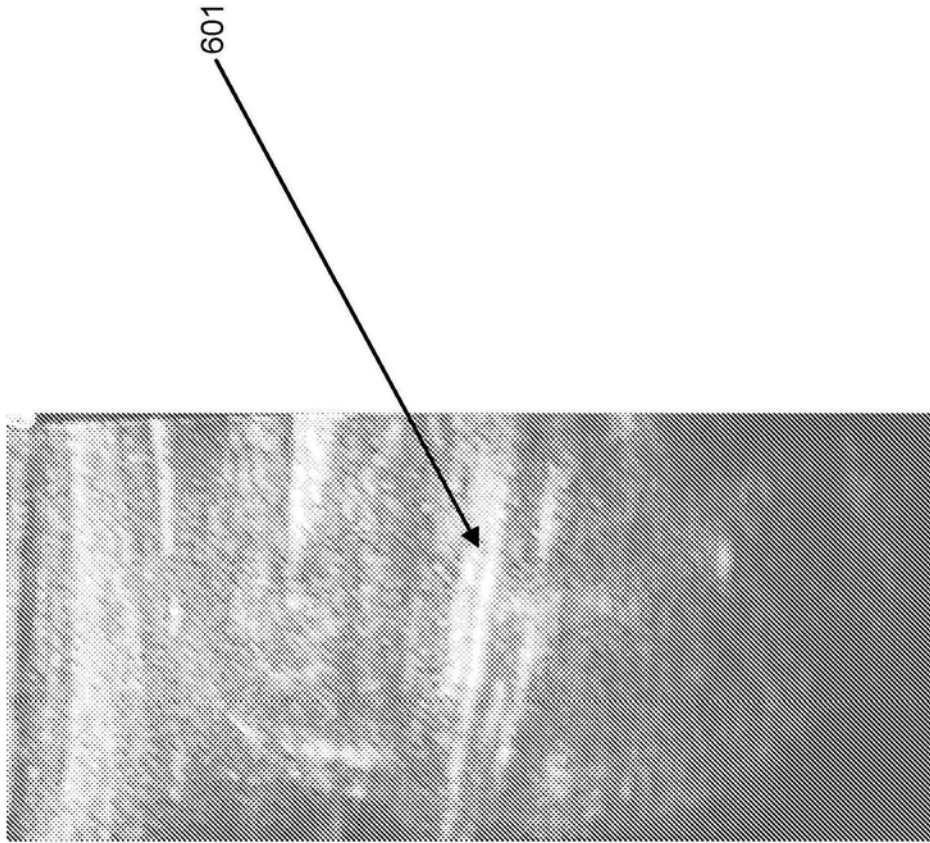


图6

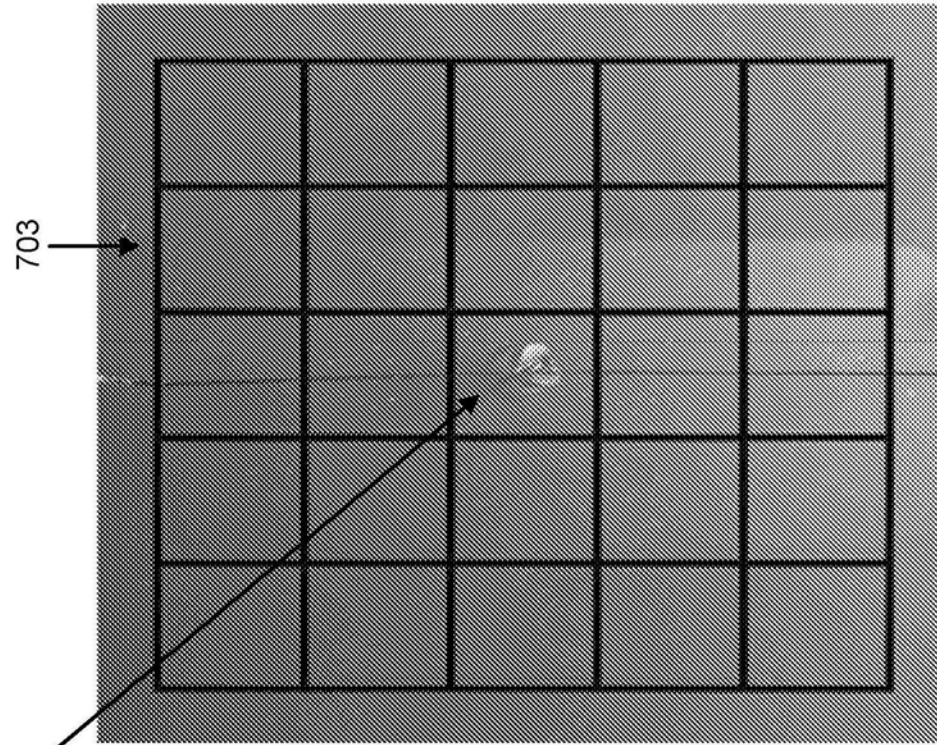


图7B

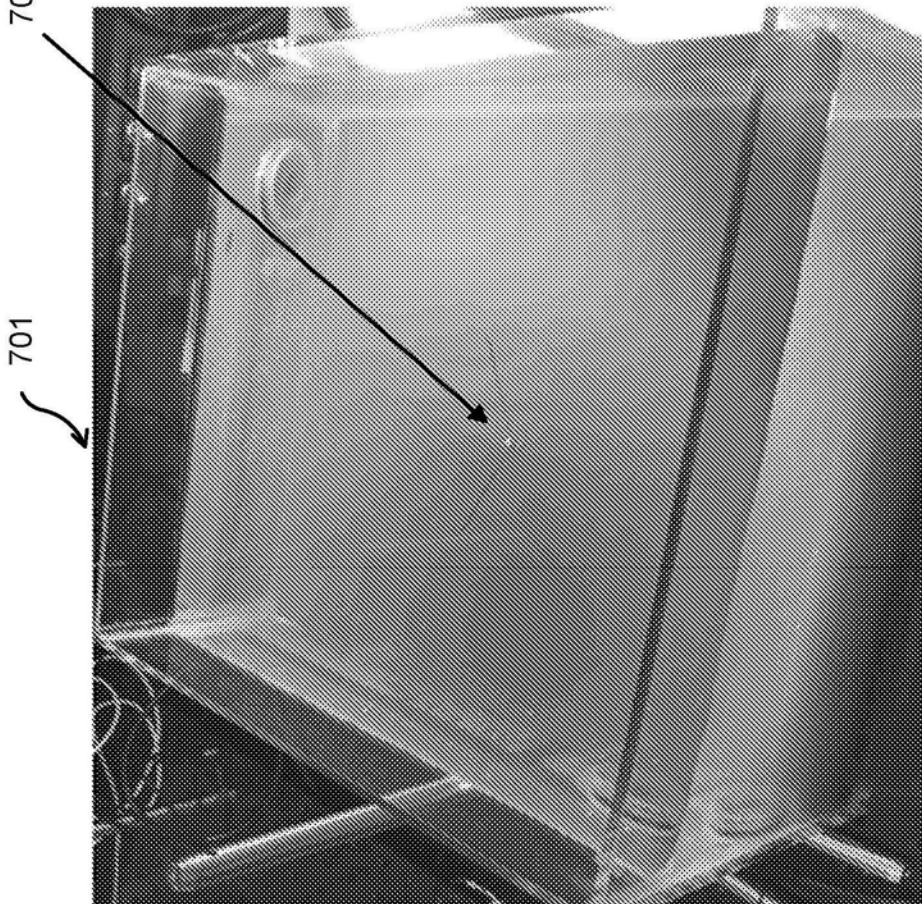


图7A

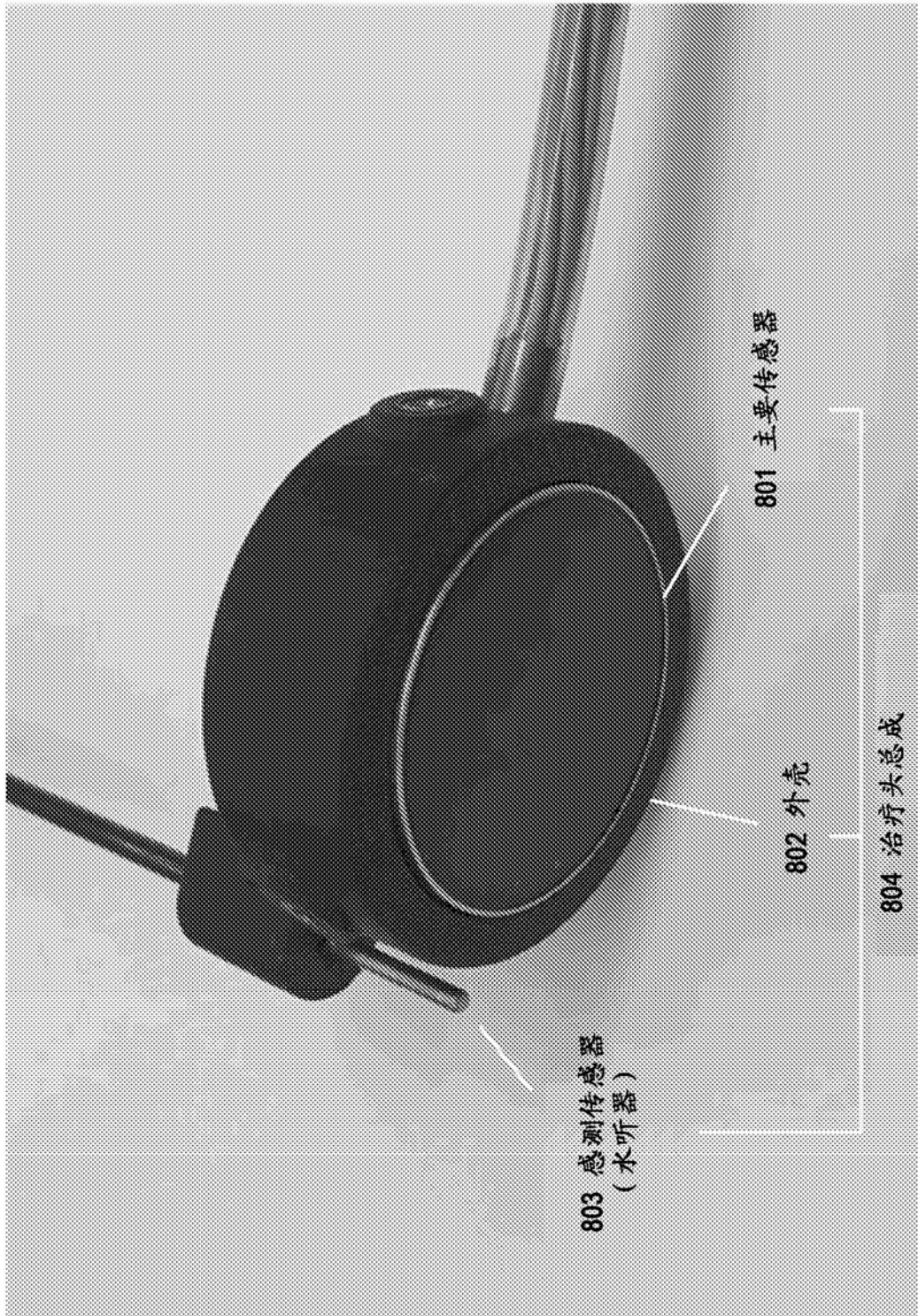


图8

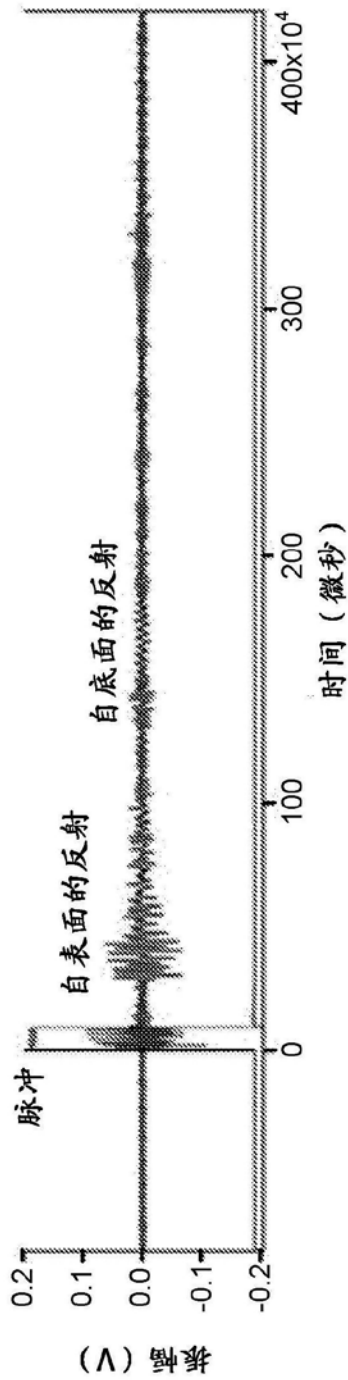


图9A

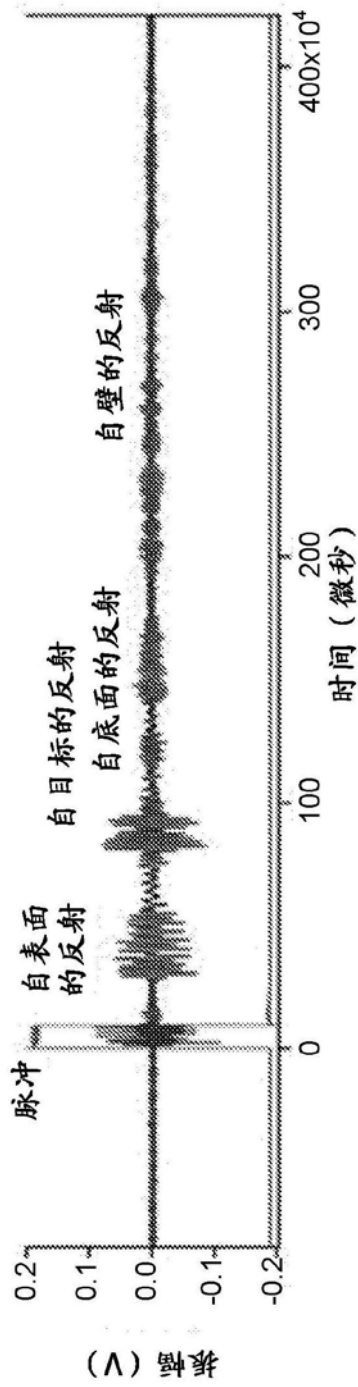


图9B

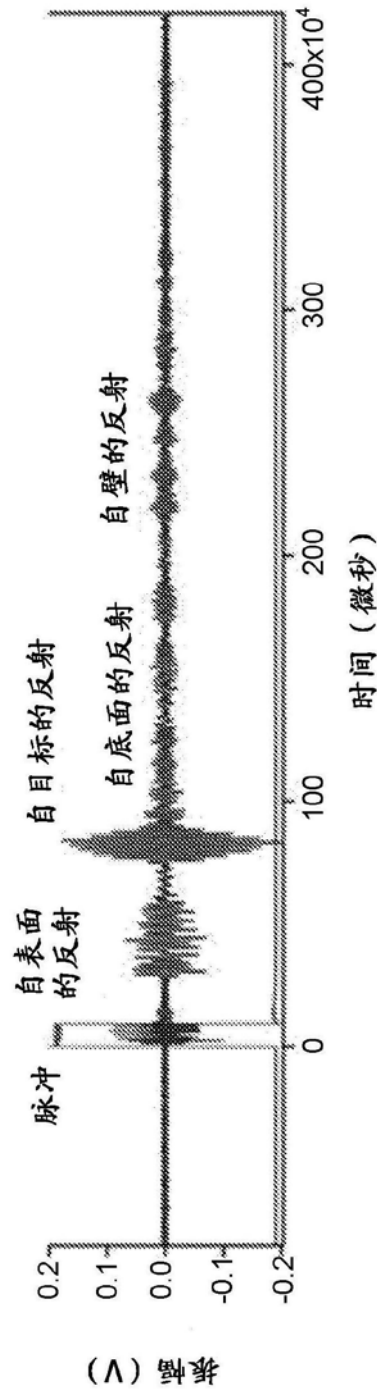


图9C

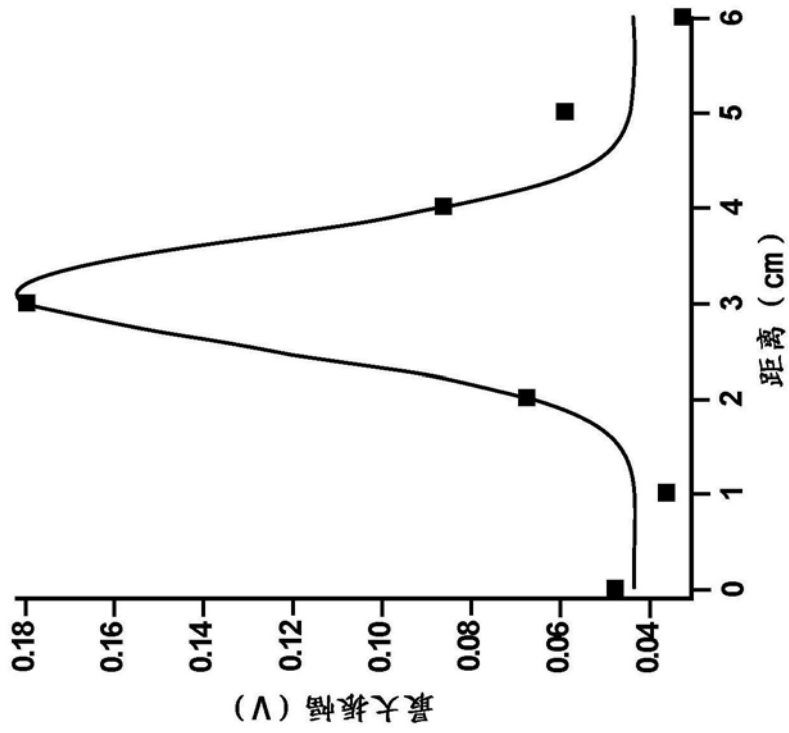


图10A

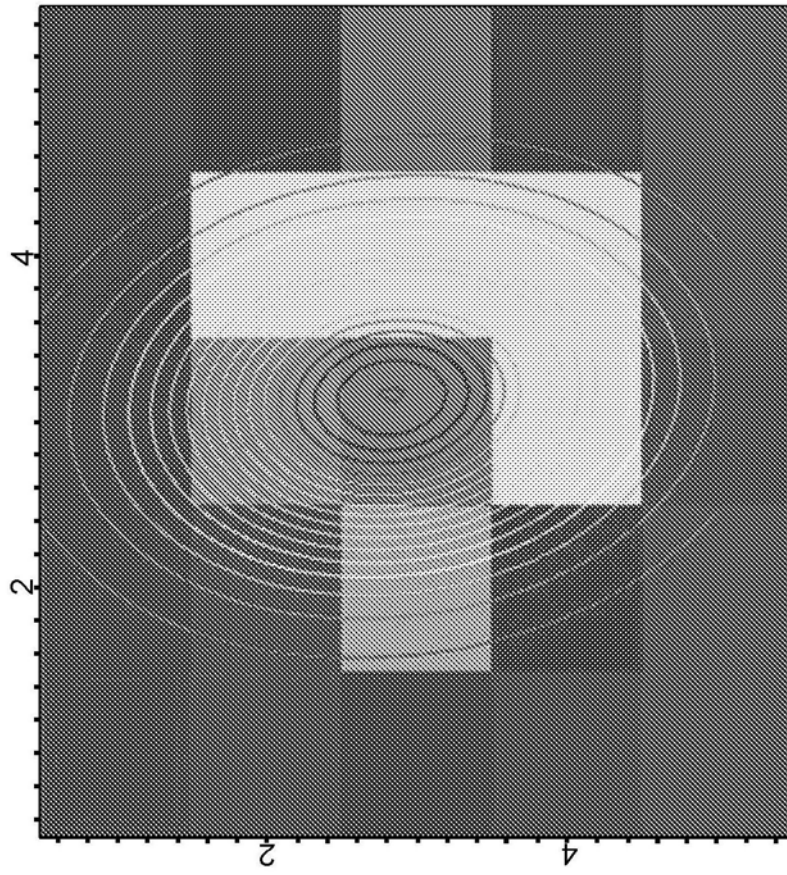


图10B

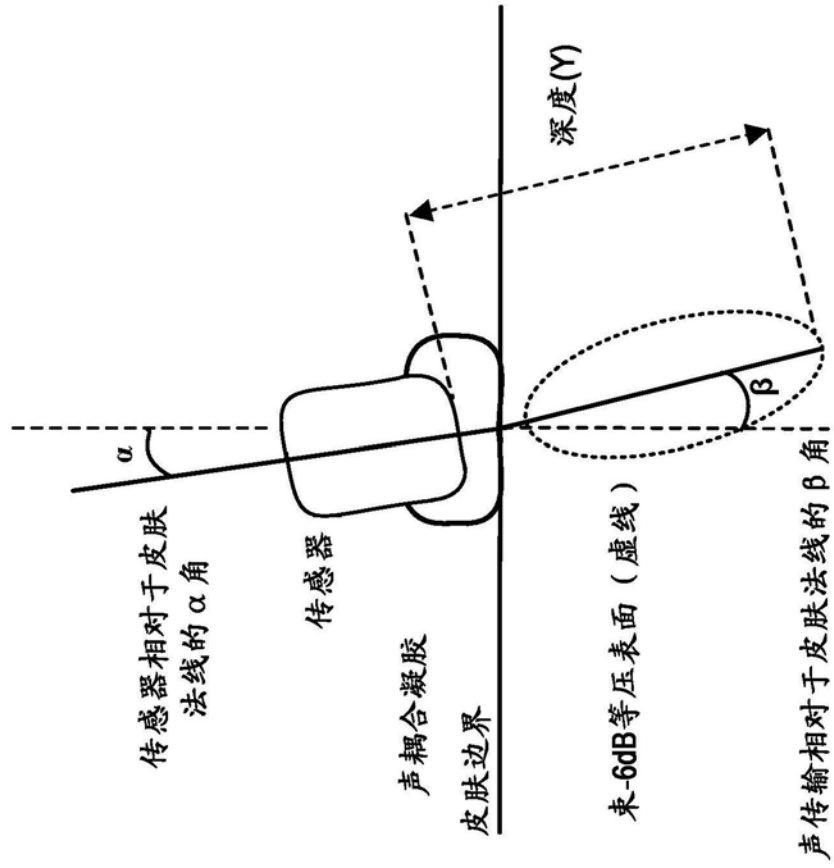


图11A

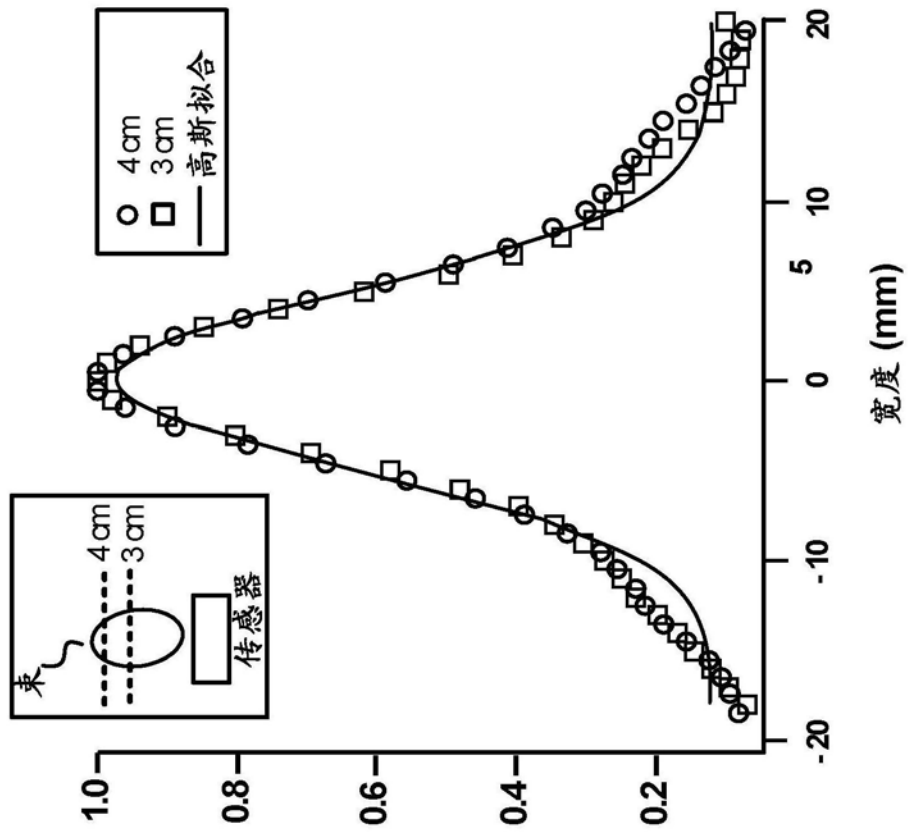


图11B

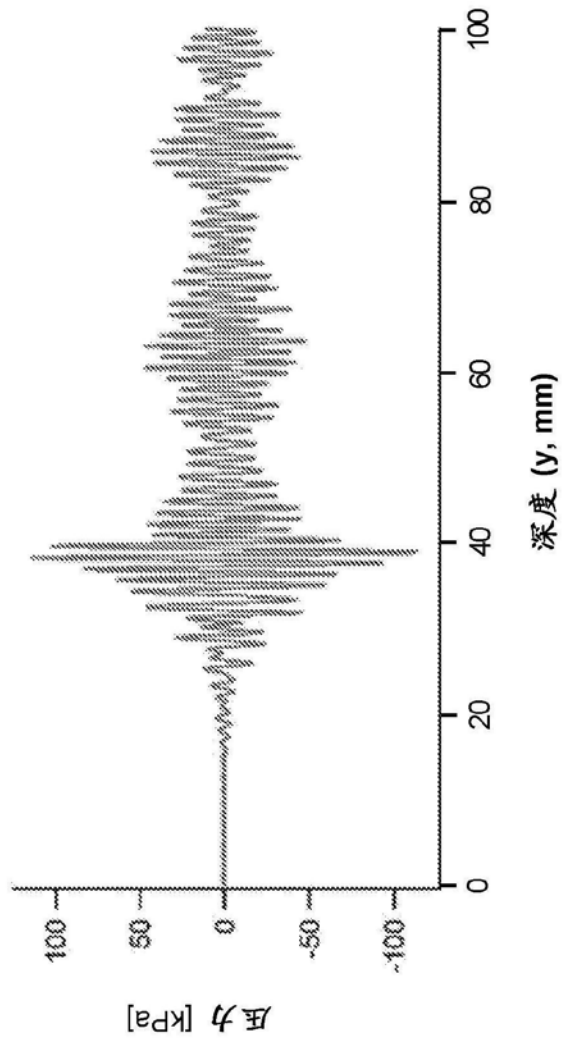


图12A

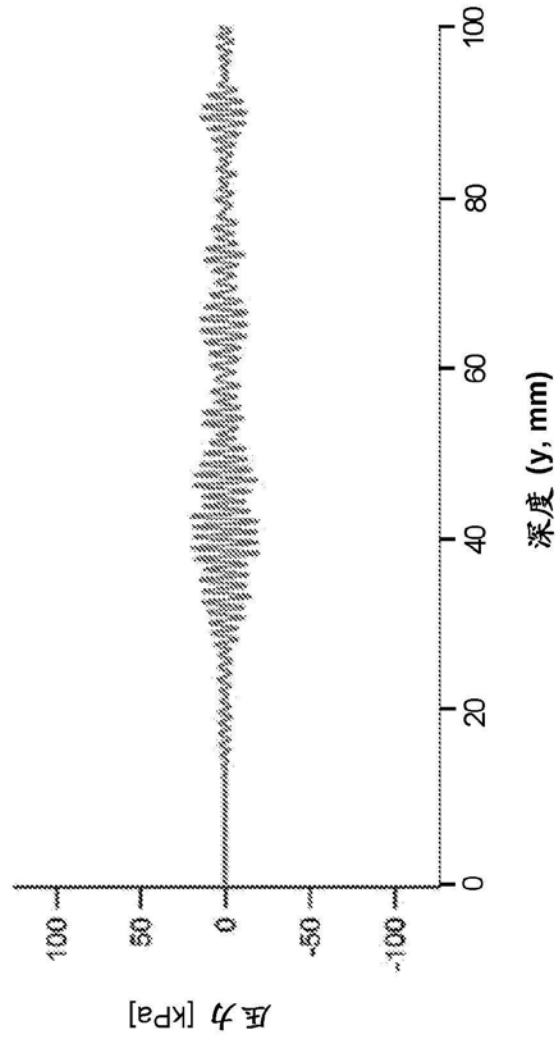


图12B

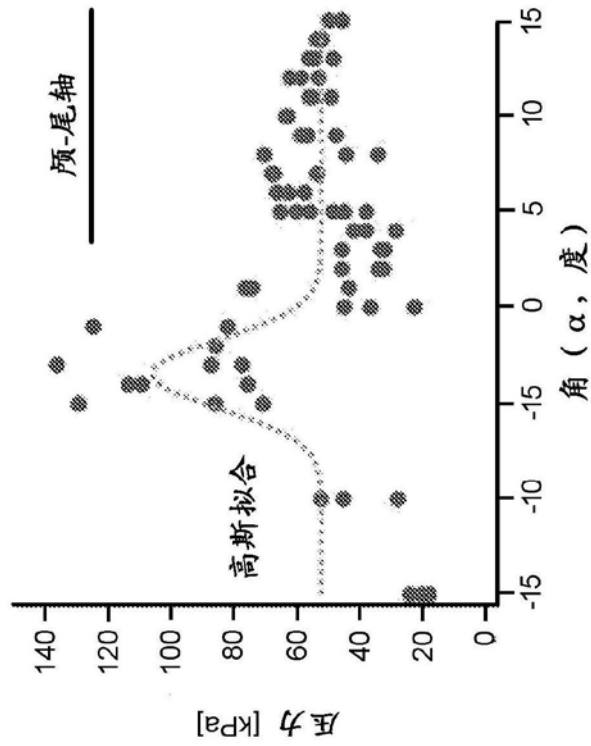


图13A

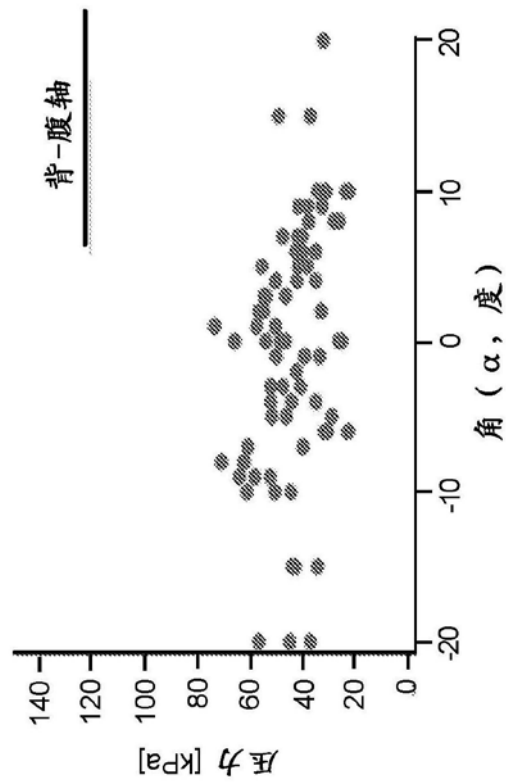


图13B

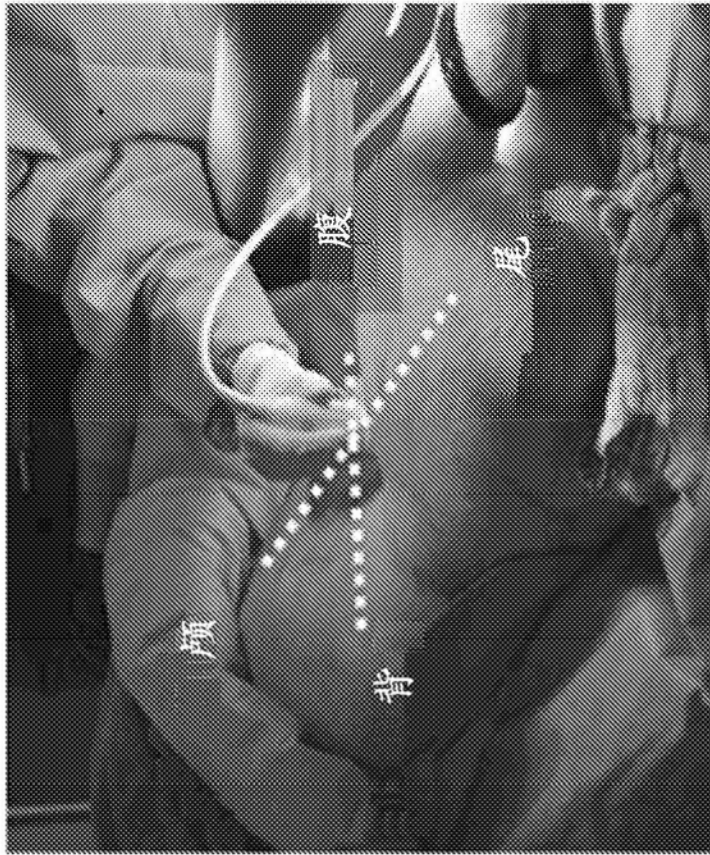


图14A

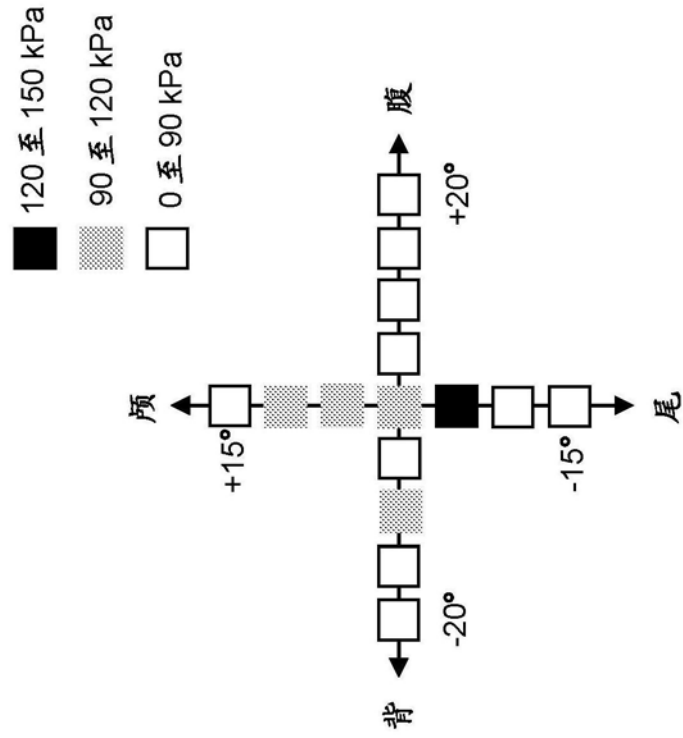


图14B

专利名称(译)	用于使用宽束、低频率(< 1MHZ)超声波来检测并对准原位束至目标的系统及方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN110753516A</a>	公开(公告)日	2020-02-04
申请号	CN201780086862.2	申请日	2017-12-28
发明人	W·贝恩克-帕克斯 D·拉泽		
IPC分类号	A61B8/08 A61B8/00 A61B8/12		
CPC分类号	A61B8/0833 A61B8/4477 A61B8/4494 A61B8/481 A61B8/5207 A61B8/5223 G16H50/30 A61B17/2256 A61B2017/00106 A61N2007/0039 G01S15/42		
优先权	62/441132 2016-12-30 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明是关于一种新颖目标检测装置，其包括产生弱聚焦超声波能量的低频率脉冲的激发传感器及感测传感器。本发明还包含一种通过凭借发送低频率超声波信号并自目标接收经反射信号而原位映像该目标来将治疗传感器对准至该方法。这些发明提供一种确定目标的位置并对准治疗传感器而无需产生及解译影像且接着将该影像平移回至该目标上的简单方法。

