

[51] Int. Cl.
A61B 8/00 (2006.01)

1. 一种用于对灌注了造影剂的身体部位进行成像的方法(900), 其中, 所述方法包括以下步骤:

提供(903-907)输入图像序列作为身体部位随时间推移的数字表示, 每个输入图像包括多个输入值, 每个输入值指示对有可能包括造影剂的身体部位的相应位置的询问信号的响应, 其特征在于, 所述方法还包括以下步骤:

根据所述输入图像中选择的多个输入图像产生(912-969)至少一个滤波图像, 其中每个滤波图像包括从所述位置选择的多个位置中的每个位置的滤波值, 每个所选位置的滤波值指示在实质上静止于所选位置一段时间之后离开所选位置的造影剂, 其中所述时间段处于第一非零阈限与长于第一阈限的第二阈限之间, 所述滤波值是通过以下步骤得到的:

如果所选输入图像中存在实质上静止于所选位置一段等于或小于第一阈限的时间的造影剂的贡献, 则减小该造影剂的贡献; 以及

减小所选输入图像中实质上静止于所选位置一段等于或大于第二阈限的时间的造影剂的贡献。

2. 如权利要求1所述的方法(900), 其中所述造影剂是能够在病人体内循环且能够在实质上固定于生物靶上的靶特异性造影剂, 每个滤波值指示在暂时固定于所选位置一段处于第一阈限与第二阈限之间的时间之后脱离所选位置的造影剂和/或指示缓慢移动而在所选位置保持一段处于第一阈限与第二阈限之间的时间的造影剂。

3. 如权利要求1或2所述的方法(900), 其中提供输入图像序列的步骤(903-907)包括:

预处理(907)所述输入图像以减小所选输入图像中实质上静止于每一位置一段等于或小于第一阈限的时间的造影剂的贡献,

并且其中产生(912-969)步骤包括:

通过累加指示比较值相对于参考值的变化值来计算

(912-958) 每个滤波图像中的每个滤波值, 其中所述比较值基于所选输入图像比较集合中所选位置的输入值比较集合, 所述所选输入图像比较集合包含对应于滤波图像的特定的所选输入图像, 而所述参考值等于序列中在所选输入图像比较集合之前的所选输入图像之一中所选位置的输入值。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中所述产生 (912-969) 步骤包括:

通过累加指示比较值相对于参考值的变化值来计算 (912-958) 每个滤波图像中的每个滤波值, 其中所述比较值基于所选输入图像比较集合中所选位置的输入值比较集合, 所述所选输入图像比较集合包含对应于滤波图像的特定的所选输入图像, 而所述参考值指示序列中在所选输入图像比较集合之前的所选输入图像参考集合中所选位置的最低响应。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的方法 (900), 其中所述至少一个滤波图像由滤波图像的另一个序列组成, 所述产生 (912-969) 步骤包括:

计算 (939) 每个滤波图像中的滤波值, 所述计算是通过累加变化值与所述另一个序列中滤波图像之前的所述滤波图像之一中的滤波值来进行的。

6. 如权利要求 3 至 5 任一项所述的方法 (900), 还包括:

随着特定的所选输入图像的获取时刻实质上实时地显示 (972) 每个滤波图像。

7. 如权利要求 3 至 6 任一项所述的方法 (900), 其中所选输入图像比较集合由所述特定的所选输入图像组成, 所述计算每个滤波图像中的每个滤波值 (912-958) 的步骤包括:

将比较值设置 (939) 为特定的所选输入图像中所选位置的输入值。

8. 如权利要求 3 至 6 任一项所述的方法 (900), 其中所选输入图像比较集合由所述特定的所选输入图像以及序列中在所述特定的所选输入图像之前的所选输入图像中的至少一个图像组成。

9. 如权利要求 8 所述的方法 (900), 其中所述计算每个滤波图像中每个滤波值 (912-958) 的步骤包括:

在时间上子采样 (936) 所选输入图像比较集合。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的方法 (900), 其中所述计算每个滤波图像中的每个滤波值 (912-958) 的步骤包括:

将比较值设置 (939) 为所选输入值比较集合中的一个指示所述所选位置的最高响应的输入值。

11. 如权利要求 10 所述的方法 (900), 其中每个输入值随着相应位置的响应而增大, 所述计算每个滤波图像中的每个滤波值 (912-958) 的步骤包括:

将比较值设置 (939) 为输入值比较集合中的最大值。

12. 如权利要求 3 至 11 任一项所述的方法 (900), 其中所述计算每个滤波图像中的每个滤波值 (912-958) 的步骤包括:

将变化值设置 (939) 为比较值与参考值之差的绝对值。

13. 如权利要求 3 至 11 任一项所述的方法 (900), 其中所述计算每个滤波图像中的每个滤波值 (912-958) 的步骤包括:

将变化值:

在所选位置的响应从参考值降低至比较值的情况下, 设置 (939) 为指示所选位置的响应从参考值至比较值的降低的差值, 或者

在其它情况下, 设置 (939) 为空值。

14. 如权利要求 13 所述的方法 (900), 其中每个输入值随着相应位置的响应而增大, 计算每个滤波图像中的每个滤波值 (912-958) 的步骤包括:

将变化值:

在比较值小于参考值的情况下, 设置 (939) 为参考值减去比较值, 或者

在其它情况下, 设置 (939) 为零。

15. 如权利要求 1 至 14 任一项所述的方法 (900), 其中所述身体部位包括组织, 所述提供输入图像序列 (903-907) 的步骤包括:

降低(906)输入图像中组织的贡献。

16. 如权利要求1至15任一项所述的方法(900), 其中所述产生(912-969)步骤包括:

选择(915)输入图像序列中的背景图像, 以及
从所选输入图像中减去(921-927)所述背景图像。

17. 如权利要求1至16任一项所述的方法(900), 其中所述产生(907-969)步骤包括:

按照所选输入图像的估计分辨率在空间上子采样(933)所选输入图像。

18. 如权利要求1至17任一项所述的方法(900), 其中所述提供输入图像序列(903-907)的步骤包括:

在输入图像序列中选择(906)参考图像并且相对于参考图像补偿每个所选输入图像的运动。

19. 如权利要求1至18任一项所述的方法(900), 其中所述产生步骤(912-969)包括:

使所选输入图像线性化(912)以使所选输入图像的每个输入值与相应位置处的造影剂浓度实质上成比例。

20. 如权利要求1至19任一项所述的方法(900), 其中所述产生步骤(912-969)包括:

通过重置滤波图像中未达到预定义阈限的每个滤波值来简化(942-945; 957)每个滤波图像, 以及

通过用简化的滤波图像中对应的一个图像覆盖每个输入图像来创建(937; 960-969)覆盖图像。

21. 如权利要求20所述的方法(900), 其中所述产生步骤(912-969)包括:

在每个覆盖图像中, 按照第一可视编码表示(948-951)每个滤波值, 并且按照第二可视编码表示(948-951)每个输入值。

22. 一种计算机程序(900), 当在数据处理系统(100)上执行时, 用于实现如权利要求1至21任一项所述的方法。

23. 一种包括用于实现权利要求 1 至 21 任一项所述的方法的各步骤的装置 (900) 的系统 (100)。

在医学成像应用中对固定造影剂脱离的检测

技术领域

本发明涉及医学成像领域。更具体地，本发明涉及造影剂（contrast agent）成像应用。

背景技术

医学成像是一种久负盛名的技术（在医学应用设备领域中），它使得能够以实质上无创的方式来分析病人的身体部位。一种特定的医学成像技术基于对身体部位施加超声波所产生的回声信号的记录。这一技术能够有利地通过给与病人以超声造影剂（UCA，例如由磷脂稳定充气微气泡悬浮液构成）来实现；因为造影剂充当高效超声反射体，所以造影剂增强其所在身体部位内的血管系统的可视化。

近年还提出了适于到达特定的（生物）靶并保持固定于其上的靶特异性（target-specific）造影剂以促进对特定病理的检测。特别地，靶特异性造影剂能够通过与其相应的靶进行特定的交互作用而附着于这些靶，如特定的组织或受体；例如，期望行为可以通过在造影剂配方（formulation）中掺入靶特异性配体（例如能够与炎性或肿瘤组织交互）来实现。一旦靶特异性造影剂已经到达靶并保持固定于其上，对其进行检测就能够对以其它方式本难以识别的病理加以区别。

与靶特异性造影剂相关联的一个问题在于只有占给与总量相对一小部分的靶特异性造影剂才能实际上到达靶并保持固定于其上。大部分靶特异性造影剂则继续循环，例如，直到由病人的肺和/或在肝脏中被滤出为止。所测量的回声信号则是由固定（靶特异性）造影剂、循环或自由流动（靶特异性）造影剂和外围组织引起的不同贡献的结果。因此就难以将由固定造影剂生成的回声信号与由循环造影剂和组织生成的回声信号区别开来；特别地，要将低浓度的固定造影剂（经

常由单独到达靶的单个的微粒构成)与浓度高得多的循环造影剂加以区分几乎是不可能的。

在当前的实践中,必须等待循环造影剂完全消失(即,被滤出)才能对固定造影剂进行识别。但这可能要相当长的时间(长达数十分钟)。

2006年11月9日提交的国际专利申请 No.PCT/EP2006/068305 中公开了一种促进对固定造影剂进行检测的解决方案(全部公开通过引用结合在此)。所提出的解决方案利用固定造影剂与循环造影剂在流体动力学方面的差异。特别地,滤波回声信号以便移除由循环造影剂(快速)通过引起的短持续时间强度峰值(有可能强度较高);这些强度峰值的持续时间要短于预定义的滤波窗口。通过应用最小强度投影(Min_IP)算法的修改版本来实现期望的结果。这样就能够在给与病人以靶特异性造影剂之后的较短时间内(例如在最初的2-5分钟内)以可接受的精度检测固定造影剂。

然而,对实际上固定的靶特异性造影剂(即其实质上持久保持附着于期望靶)进行检测还受到若干干扰因素的妨碍。

例如,靶特异性造影剂与被动靶的非特定交互作用引起的。在此情况下,靶特异性造影剂会在暂时固定之后脱离,因为非特定交互作用要弱于与预期(主动)靶的特定交互作用;典型地,这一情况会在被动靶包括与主动靶的受体相类似的受体时发生,或者在靶特异性造影剂在病人体内已失去其特异性(例如在病人免疫系统的作用下)时发生。无论如何,这类暂时固定的造影剂在其附着于被动靶时是完全无法与持久固定的造影剂加以区别的。因此,如果在给与病人以靶特异性造影剂之后的较短时间内分析身体部位,那么任何暂时固定的造影剂都会导致对期望靶的错误识别和定位(假阳性)。

此外,上述解决方案也无法对持久固定的造影剂与移动非常缓慢的循环造影剂(例如在微血管级)加以区分。特别地,当缓慢移动的造影剂保持在同一位置周围的时间比修改的 Min_IP 算法的滤波窗口长时,在这些时刻它看上去就是固定的;事实上,由这种表观固定的

造影剂引起的回声信号的强度峰值因为太宽而无法由修改的 Min_IP 算法移除。

上述问题都会对持久固定的造影剂的空间描绘和量化产生不利影响，从而妨碍对所关注病理的正确检测。

发明内容

总的来讲，本发明基于对在实质上静止之后脱离的造影剂（例如，因为是暂时固定或表观固定）进行检测这一构想。

特别地，本发明提供在独立权利要求中阐述的解决方案。本发明的有益实施例在从属权利要求中描述。

更具体地，本发明的一方面提出用于对灌注造影剂的身体部位进行成像的方法。该方法包括提供（例如用超声扫描仪获得的）输入图像序列的步骤；输入图像提供身体部位随时间推移的数字表示。每个输入图像包括多个输入值（即像素或体素值）；每个输入值指示对有可能包含造影剂的身体部位的相应位置的询问信号的响应（例如超声波的回声信号）。该方法还包括从输入图像中选择的多个输入图像（例如全部输入图像或其子集）产生至少一个滤波图像。每个滤波图像包括从位置中选择的多个位置（例如在感兴趣区即 ROI 中的位置）中的每个位置的滤波值。当存在根据所选输入图像实质上静止于所选位置一段等于或小于第一非零阈限的时间的造影剂时，通过减小该造影剂的贡献来获得滤波值。按照本发明的实施例，该减小任何循环造影剂的贡献的操作可在输入图像中不包含这一贡献时（例如，因为该贡献之前已经移除或者因为输入图像是在循环造影剂消失之后获得的）可被省略。除了上述情况，还通过减小根据所选输入图像实质上静止于所选位置一段等于或大于高于第一阈限的第二阈限的时间的造影剂的贡献来获得滤波值。每个所选位置的滤波值因而表示在实质上固定于所选位置一段时间之后离开所选位置的造影剂，该时间段处于第一阈限与第二阈限之间（例如，因为造影剂在已经固定于该位置一定时间之后脱离该位置）。

在一个优选实施例中，使用靶特异性造影剂。

在一个特定实现中，对所选输入图像进行预处理以减小循环造影剂的贡献；随后通过累加变化值来计算每个滤波值，其中该变化值指示比较值（基于来自所选输入图像比较集合的相应输入值集合）相对于参考值（由前一输入值组成）的变化。

在一个不同的实现中，同一结果可以通过将上述两个操作结合在单个步骤中来实现，其中每个变化值此时指示的是比较值相对于参考值的变化，所述参考值基于先前输入值集合中的最低响应（即最小值）。

典型地，产生另外的滤波图像序列（其中每个滤波值是通过累加变化值与前一滤波值而得到的）。

所提出的解决方案在与每个滤波图像相对应的特定的所选输入图像的获取时刻实质上同步地显示每个滤波图像（即具有短的延迟但不用等待采集过程的完成）的情况下尤为有利，由此提供滤波图像的实时显示。

在本发明实施例中，所选输入图像比较集合仅由特定的所选输入图像组成（其中将比较值直接设置为相应的输入值）。

可替换地，所选输入图像比较集合由特定的所选输入图像和序列中在特定的所选输入图像之前的一个或多个所选输入图像组成。

在后一情形中，还有可能在时间上子采样所选输入图像比较集合（例如，在帧速率极高时）。

典型地，将比较值设置为比较集合中表示在所选位置处最高响应（即回声信号）的输入值。

例如，当输入值随着在相应位置处的响应而增加时，则通过将比较值设置为比较集合中的最大输入值来实现该结果。

在一所提出的实现中，变化值设置为比较值与参考值之差的绝对值。

在一优选实施例中，变化值被设置为表示从所选位置处的参考值中减去比较值的差值（当响应或即回声信号从参考值减小至比较值时），或者在其它情况下设置为空值。

例如,当输入值随着在相应位置处的响应而增大时,将变化值设置为参考值减去比较值(当比较值小于参考值时),或者在其它情况下设置为空值。

一般地,在所选输入图像中的组织的贡献已经实质上被移除,或者至少得到减小(例如,通过用造影专用成像模式获取)。

进一步改进该解决方案的方法是从所选输入图像中减去背景图像(例如,在造影剂到达身体部位之前捕获)。

在一优选实现中,按照所选输入图像的估计分辨率(例如,基于一般在超声成像时发生的斑点颗粒的大小)在空间上子采样所选输入图像。

作为另一改进,有可能补偿每个所选输入图像(相对于参考图像)的相对运动。

此外,还可线性化所选输入图像(以便使它们的输入值实质上与在相应位置处造影剂的浓度成比例)。

较佳地,将滤波图像覆盖在输入图像上,例如通过用暂时/表观固定的造影剂的表示重叠在持久固定的造影剂的表示上(优选地覆盖在表示进行分析的背景上)。

在此情况下,建议为滤波值和输入值提供不同的可视编码(例如以彩色表示暂时/表观固定的造影剂而其它信息用灰色表示)。

本发明的另一方面提出用于执行该方法的计算机程序。

本发明的又一方面提供用于实现上述方法的相应系统。

附图说明

本发明本身及其它特征和优点在参考以下结合附图阅读且完全在非限制意义上给出的详细描述之后会得到最好地理解,附图中:

图 1 是可应用按照本发明实施例的解决方案的超声扫描仪的图示;

图 2a-2b 是按照本发明实施例的解决方案的示例应用的示意性表示;

图 3a-3c 是按照本发明不同实施例的解决方案的示例应用的示意性表示；

图 4a-4c 是按照本发明又一实施例的解决方案的示例应用的示意性表示；

图 5a-5b 是按照本发明实施例的解决方案的另一个示例应用的示意性表示；

图 6a-6c 是按照本发明实施例的解决方案的再一个示例应用的示意性表示；

图 7 示出按照本发明实施例的解决方案在模拟状况中的示例应用；

图 8a-8d 示出按照本发明实施例的解决方案在体内应用的示例；以及

图 9 描绘可用于实践按照本发明实施例的解决方案的主要软件和硬件组件。

具体实施方式

具体参考图 1，例示了包括有超声扫描仪 100 的医学成像系统。超声扫描仪 100 包括中央单元 105 和手持式发送-接收成像探测器 110（例如，阵列型探测器）。成像探测器 110 发送由脉冲序列组成的超声波（例如，中心频率在 1 至 50 MHz 之间的超声波），并且接收由这些超声脉冲的反射所产生的（原始）射频（RF）回声信号；为此目的，为成像探测器 110 配备了发送/接收多路复用器，由此就能在上述脉冲-回声模式中使用成像探测器 110。

中央单元 105 内置母板 115，其上安装有用于控制超声扫描仪 100 操作的电子电路（例如微处理器、工作存储器和硬盘驱动器）。此外，在母板 115 上还插有一个或多个子板（整体指代为 120）；子板 120 提供用于驱动成像探测器 110 以及用于处理接收的回声信号的电子电路。超声扫描仪 100 还可以装备有用于读取可换式盘 130（例如软盘）的驱动器 125。监视器 135 显示与进行中的分析有关的图像。超声扫

描仪 100 的操作由键盘 140 控制，该键盘 140 以常规方式连接至中央单元 105；优选地，为键盘 140 配备跟踪球 145，用于操纵指针（未在图中示出）在监视器 135 屏幕上的位置。

上述超声扫描仪 100 用于分析病人 160 的身体部位 155。为此目的，给与病人以（能够增强超声图像的）造影剂。

造影剂可以通过口服（例如用于胃肠道成像）、经由喷雾器进入气道（用于肺部成像）或通过注射给与。经注射给与包括例如静脉注射、动脉注射、淋巴管注射、皮下注射、肌肉注射、皮内注射、腹膜内注射、间质注射、鞘内注射或瘤内注射。优选地，经静脉给与造影剂，即通过持续静脉输注（典型地借助泵），或者通过静脉推注（典型地经由手推注射器）。造影剂在病人体内循环，以便由身体部位 155 接收；例如，造影剂可以沿胃肠道移动（在口服的情况下），或者在血管系统内移动（在静脉注射的情况下，其中身体部位 155 被灌注所述造影剂）。造影剂可以在对身体部位 155 成像之前和/或期间给与病人。

适用于超声成像的造影剂包括载液中的气泡悬浮液；典型地，气泡具有 0.1-5 μm 量级的直径，以方便通过病人的毛细管。气泡通常通过将气体或其前体带入或密封到各种系统（包括乳化剂、油、增稠剂、糖、蛋白质或聚合物）中而实现稳定化；稳定化的气泡称为充气微泡（microvesicle）。微泡包括分散在水介质中并且在气/液界面处由包含表面活性剂（即两亲材料）的极薄包膜所限定的气泡（也称为微气泡(microbubble)）。作为替换，微泡包括其中气泡由脂类或是由天然聚合物或合成聚合物构成的固体材料包膜所包围的悬浮液（也称为微球或微胶囊）。另一种造影剂包括聚合体或其它固体的多孔微粒悬浮液，其携带有留在微粒的孔内的气泡。合适的微泡，尤其是微气泡和微球的水悬浮液及其制备方法的示例在 EP-A-0458745、WO-A-91/15244、EP-A-0554213、WO-A-94/09829 和 WO-A-95/16467 中描述（它们的全部公开均通过引用结合在此）。包含充气微泡的商用超声造影剂的示例是由 Bracco International BV 生产的 SonoVue®。

优选地，造影剂是靶特异性造影剂。靶特异性造影剂能够在病人体内充分自由地循环；然而，靶特异性造影剂还能够在所选的（生物）靶上固定，以便在整个分析过程期间（或者至少在该过程的大部分时间内）保持在实质固定的位置上。

为此目的，靶特异性造影剂是以使得借助与期望的靶进行特定交互来选择性地与该期望的靶结合的方式来配制的。例如，这一行为可以通过加入能够选择性地（例如通过生化亲和力和/或静电交互作用）与期望组织或受体结合的靶特异性配体来实现。（可插入微气泡的膜中的）靶特异性配体的示例是单克隆抗体、肽或多糖。术语“组织”（在其含义内）包括单独的细胞以及细胞的聚集体，例如膜或器官。该术语指代正常（健康）的或者是异常（病理）的细胞或细胞的聚集体。组织的示例有心肌组织（包括心肌细胞(myocardial cell and cardiomyocyte)）、膜组织（例如内皮和上皮）以及结缔组织；病理组织的示例有梗塞的心组织、血栓、动脉粥样硬化斑块、炎症组织和肿瘤组织。受体包括位于组织上（例如在细胞内或者在其表面上）且能够选择性地与特定物质结合的任何分子结构。示例性受体有糖蛋白 GPIIbIIIa 或纤维蛋白（例如位于血栓或血栓块中）、P-选择素（例如位于发炎组织的活化内皮上）或 KDR（例如位于肿瘤组织中）。合适的靶特异性造影剂和靶特异性配体的示例在“G.M. Lanza and S.A. Wickline, Targeted Ultrasonic Contrast Agents for Molecular Imaging and Therapy, Progress in Cardiovascular Diseases, 44(1), 2001, 13-31”以及 WO-A-2006018433（其全部公开内容通过引用结合在此）中有所描述。

在分析过程期间，成像探测器 110 典型地放置成与病人 160 其身体部位 155 区域内的皮肤相接触。将声能较低（例如机械指数 $MI=0.01-0.1$ ）的一系列超声脉冲施加到身体部位 155，使得对造影剂的破坏可忽略不计（例如在连续超声脉冲之间低于其局部浓度的 10%，且优选地低于 5%）。在分析过程期间（在给与病人 160 以造影剂之时或者稍后），响应于随时间推移的超声脉冲记录的回声信号，

以提供身体部位 155 演变 (evolution) 的表示。随后将回声信号转换成标准亮度模式 (B-模式) 的数字图像 (或帧) 序列, 这些图像表示身体部位 155 在相应的连续采集时刻的图像 (例如, 采样率为每秒 10-30 个图像)。每个图像由位图定义, 位图则由针对各可视元素的值的矩阵 (例如, $M=512$ 行、 $N=512$ 列) 组成, 其中可视元素即为基本图象元素 (像素) 或基本体积元素 (体素); 每个像素 (或体素) 对应于由身体部位 155 的基本部分 (basic portion) 形成的一个位置。典型地, 像素值由定义像素亮度的灰度级 (例如以 8 位编码) 组成; 像素值作为相应的回声信号强度的函数从 0 (黑色) 增加至 255 (白色)。

回声信号以及所得的相应图像一般是由仍在循环中的靶特异性造影剂、固定在靶上的靶特异性造影剂以及外围组织产生的不同贡献叠加而成的。

优选地, 超声扫描仪 100 以造影专用 (contrast-specific) 成像模式下操作, 以便相对于 (循环的和固定的) 靶特异性造影剂在回声信号中的 (非线性) 贡献, 实质上移除或者至少减小组织在回声信号中的占优势的 (线性) 贡献; 造影专用成像模式的示例包括谐波成像 (HI)、脉冲反转 (PI, Pulse Inversion)、功率调制 (PM) 和对比脉冲序列 (contrast pulse sequencing, CPS) 技术, 例如在 “Rafter et al., Imaging technologies and techniques, Cardiology Clinics 22 (2004), pp. 181-197” (其全部公开内容通过引用结合在此) 中所描述的那样。

此外, 优选地在相对于给与靶特异性造影剂之时有充分延迟的时间点 (例如注射后 10 分钟) 获取图像; 以此方式, 循环造影剂已经消失 (即由病人的肺和/或在肝脏中滤出), 因此不再在图像中出现。更为优选地, 对图像进行预处理以实质上移除或者至少减小循环造影剂的贡献; 例如, 这一结果可以通过应用在上述国际专利申请 PCT/EP2006/068305 中描述的修改的 Min_IP 算法来实现。在此情况下, 分析过程可以在给与靶特异性造影剂之前开始, 或者之后立即开始 (不再需要等待循环造影剂完全消失)。

简言之, 为此目的, 通过用滤波集合中的最小值将其代替来更新

每个像素值，其中该滤波集合包括该像素值本身以及一个或多个先前图像中的相应像素值。更具体地，更新的像素值是通过应用如下公式而获得的：

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

其中 $VP(x, y, k-i)$ 是由在时刻 k 捕获的图像以及在从时刻 $k-1$ 回到时刻 $k-n$ 捕获的先前图像中的空间坐标 x, y (分别为行号和列号) 标识的 (初始) 像素值， $\text{MIN}[]$ 是确定其自变量中的最小值的函数，以及 $IP(x, y, k)$ 是在同一时刻 k 的 (更新的) 像素值。数字 n 指定滤波长度，该滤波长度指示滤波集合中要考虑用于计算期望最小值的像素值数量 (即图像数量)。滤波长度 n 对应于时间窗口 (由滤波长度 n 与成像帧速率的倒数相乘而得出)，其中时间窗口定义了由修改的 Min_IP 算法应用的时域低通滤波的程度。事实上，修改的 Min_IP 算法能够移除宽度小于滤波窗口范围的任何时间方面的像素值峰。以此方式，靶特异性造影剂仅在其保持在同一位置上的时间大于滤波窗口的情况下才被视为固定。

如下将详细描述依照本发明实施例的解决方案，该方案是基于对已经实质上静止于某个位置 (例如其静止时间大于修改的 Min_IP 算法的滤波窗口) 之后离开该位置的造影剂进行检测的想法。

所提出的解决方案的可能应用包括对在暂时固定之后脱离的靶特异性造影剂进行检测。

特别地，上述情况由靶特异性造影剂与被动靶进行的非特定交互作用引起，其中被动靶由不同于靶特异性造影剂的实际 (主动) 靶的任何其它生物元素 (即组织或受体) 构成。例如，靶特异性造影剂可能会附着于与主动靶相类似的受体 (例如其包括与靶特异性造影剂交互作用的成分)。作为另一示例，靶特异性造影剂可能会被病人的免疫系统所修改 (例如在其被识别为血液的非自身成分，因而受血蛋白调理 (opsonize) 且随后被单核细胞或巨噬细胞所吞噬之时)；在此情况下，修改的靶特异性造影剂会丧失 (loose) 其特异性或者可能获得针对不同于主动靶的其它生物元素的较弱的特异性。无论如何，都

是可以从对固定造影剂的检测结果中移除暂时固定的造影剂的贡献（以便只留下持久固定的造影剂的贡献）。这样就能够避免由对靶的不正确识别和定位（由暂时固定的造影剂引起）所引起的任何假阳性。

此外，靶特异性造影剂还可能被暂时固定在会与靶特异性造影剂进行减弱的特定交互作用的位置上。这一情况例如可能由针对该靶特异性造影剂的受体浓度较低引起。以此方式，对脱离的造影剂（以及由此对暂时固定的造影剂）的检测使得能够在病理发展早期阶段就对其加以区别；此外，相同信息还可用于监视已经诊断的病理的演变（例如，验证病人对相应治疗的反应）。

该同一解决方案还使得能够检测移动非常缓慢的靶特异性造影剂，并在造影剂一离开其已经静止足够长的时间（例如大于修改的Min_IP算法的滤波窗口）而使其看上去固定的任何位置就开始进行。如上，可以从对固定造影剂的检测结果中移除该表观固定的造影剂的贡献（以便仅保留持久固定的造影剂的贡献）。这促进了对期望靶的识别和定位，尤其是在微血管级别上。

在本发明的实施例中，期望结果是通过利用暂时固定的造影剂和表观固定的造影剂的持续性来实现的，其中暂时固定的造影剂和表观固定的造影剂其持续性与持久固定的造影剂的持续性是不同的。事实上，持久固定的造影剂对相应主动靶的附着是有着高度持续性的（靶特异性造影剂是为此目的而特意设计的）。相反地，暂时固定的造影剂和表观固定的造影剂的持续性则要低得多。特别地，暂时固定的造影剂的持续性取决于靶特异性造影剂与有关被动靶之间的非特定交互作用的强度（如在“S.C. Kuo et al., Relationship between Receptor/Ligand Binding Affinity and Adhesion Strength, Biophysical Journal, 65, 1993, pp. 2191-2200”中所描述的那样，其全部公开通过引用结合在此），或者取决于在该位置处靶特异性造影剂受体的可用浓度。另一方面，表观固定的造影剂的持续性取决于缓慢移动的造影剂的流速。

因此，源于持久固定的造影剂的回声信号在图像序列中是由（从

一个时刻到另一个时刻)呈现出高稳定性的(同一位置的)相应像素值来表示,即像素值随时间推移而保持实质上恒定;相反,源于暂时固定的造影剂和表观固定的造影剂的回声信号则是由呈现出低稳定性的相应像素值来表示,即像素值实质上是随时间推移而减小的。于是对图像进行处理以便实质上抑制(或至少削弱)显示出高水平持续性的像素值(同时保留显示出低水平持续性的像素值)。

为此,在本发明的一个实施例中,计算并累加每个像素值与前一图像中相应像素值之差。更正式地,这一结果通过应用如下提出的累积差值算法来实现:

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

其中 $IP(x, y, k)$ 和 $IP(x, y, k-1)$ 分别是在时刻 k 捕获的图像以及在时刻 $k-1$ 捕获的前一图像中的像素的(输入)值, $ABS[]$ 是确定其自变量绝对值的函数,以及 $OP(x, y, k)$ 和 $OP(x, y, k-1)$ 分别是在上述时刻 k 和前一时刻 $k-1$ 的像素的(输出)值。换言之,累积差值算法使得连续像素值(即造影剂在相应位置上随时间推移的浓度)中的任何变化变得持续。

图 2a-2b 示意性表现了这一累积差值算法的一个应用示例。特别地,图 2a 示出在连续时刻(T_1 - T_8)捕获的示例性图像的一部分(由 P_1 - P_5 这 5 个像素组成),其中组织的贡献以及循环造影剂的贡献已被完全抑制。为简单起见,每个像素 P_1 - P_5 在没有任何(持久、暂时或表观)固定的造影剂时表现为全黑,而在检测到固定造影剂时表现为全白。

如图所示,开始时(时刻 T_1)像素 P_1 和像素 P_3 为白色,以指示在各自对应的位置上存在有固定的造影剂颗粒(例如微气泡),而其它像素(P_2 、 P_4 、 P_5)为黑色(因为不存在有固定的造影剂)。在时刻 T_2 - T_4 期间,固定的造影剂颗粒保持在像素 P_1 和 P_3 处。在时刻 T_5 ,像素 P_1 处的造影剂颗粒突然脱离且随后消失(因为其通过应用于移除循环造影剂所产生影响的修改的 Min_IP 算法而被滤出),如图所示像素 P_1 变成黑色;相反,另一个固定的造影剂颗粒在接下来的时刻

(T_5-T_8) 仍保持在像素 P_5 处。

对上述示例应用所提出的累积差值算法, 则产生图 2b 所示的相应图像。特别地, 在连续图像之间没有变化的每个像素 P_1-P_5 将保持黑色; 相反, 当在连续图像之间像素 P_1-P_5 改变时 (从白到黑或反之亦然) 则该像素变成白色并且随后保持该值。结果, 就像素 P_1 (时刻 T_1-T_4) 和像素 P_3 (时刻 T_1-T_8) 处固定的造影剂颗粒消失; 与之相反, 像素 P_1 处的造影剂颗粒在时刻 T_5 的脱离被检测并保持 (时刻 T_5-T_8)。

以此方式, 就能够实现对固定造影剂脱离的实时检测 (同时获取图像)。特别地, 一旦靶特异性造影剂离开其靶就显示出脱离。因此, 分析的结果可在给与靶特异性造影剂之后的较早时间点可用 (无需等待其洗出阶段 (wash-out phase) 的完成)。

尽管上述累积差值算法在检测脱离的造影剂方面相当有效, 但该算法会在分析过程开始于某些靶特异性造影剂颗粒固定之前的情况下遇到一些问题; 典型地, 上述问题在靶特异性造影剂在其给与之后相当长的时间 (例如 5-10 分钟) 后才固定的情况下发生 (在后期显影 (opacification) 期间)。

例如, 在图 3a-3c 中示意性地表现了对这一个示例性条件应用累积差值算法的情况。

特别地, 在图 3a 中像素 P_1-P_4 重复图 2a 中描述的场景。然而, 在时刻 T_4 又一个造影剂颗粒固定在像素 P_5 处, 并且在接下来的时刻 (T_5-T_8) 保持在那里。对该示例应用累积差值算法, 则产生图 3b 所示的相应图像。如同前一示例, 在像素 P_1 处固定的造影剂颗粒 (时刻 T_1-T_4) 以及在像素 P_3 处固定的造影剂颗粒 (时刻 T_1-T_8) 消失, 而在像素 P_1 处脱离的造影剂颗粒被检测到并保持 (时刻 T_5-T_8)。然而, 当图 3a 中的像素 P_5 在时刻 T_4 改变 (从黑到白) 时, 该像素变成白色并且维持该值; 因此, 在时刻 T_4 造影剂颗粒在像素 P_5 处的附着被类似地检测到并且在接下来的时刻 (T_5-T_8) 保持可见。

换言之, 具有上述形式的累积差值算法混淆了脱离的造影剂与稍后固定的造影剂 (即使它保持如此)。这一问题可归因于累积差值算

法使连续像素值在两种方向（即当它们减少或者增加）上的任何变化都变得持续这一事实。

然而，上述问题可以依照以下公式来修改累积差值算法而得到解决：

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

其中 MAX[] 是确定其自变量最大值的函数。换言之，修改的累积差值算法此时仅仅使连续像素值的减少（指示在相应位置处造影剂的浓度随时间推移而降低）变得持续。

将修改的累积差值算法应用于图 3a 的同一场景，则产生图 3c 所示的相应图像。如图所示，像素 P₂-P₅ 始终保持黑色（时刻 T₁-T₈），因为它们的值是静止不变或是增大的；如上，像素 P₁ 在时刻 T₅ 变成白色且在随后保持如此（因为其值是减小的）。因此，固定造影剂的贡献完全消失（即使其稍迟才被固定）。

另一个问题则可能由在图像中短暂消失的固定造影剂所引起（这一问题即便是造影剂在极短时间内消失，最低至在单个图像中消失的情况下仍会出现）；典型地，这一短暂消失由图像中的噪声或者是图像的失准（misalignment）引起。

例如，在图 4a-4c 中示意性地表现了对这一示例性条件应用（修改的）累积差值算法。特别地，在图 4a 中再次重复图 2a 的同一场景；不同之处在于此时像素 P₃ 处固定的造影剂颗粒在时刻 T₃-T₄ 短暂消失（其中像素 P₃ 变为黑色且随后在时刻 T₅ 变回白色）。上述短暂消失可能会在像素（在应用修改的 Min_IP 算法检测固定的造影剂之前）变成黑色只持续甚至仅单个时刻的情况下发生（因为它由包括该像素值的滤波集合中的最小值代替）；因此，在应用修改的 Min_IP 算法之后，同一像素在等于修改的 Min_IP 算法的滤波长度 n（在所述的示例中为 2）的时刻数期间变成黑色。

在此条件下，应用累积差值算法会产生图 4b 所示的相应图像。如同前一示例，在像素 P₁ 处固定的造影剂颗粒（时刻 T₁-T₄）和在像素 P₃ 处固定的造影剂颗粒（时刻 T₁-T₂）消失，同时在像素 P₁ 处造影

剂颗粒的脱离被检测到并保持（时刻 T_5 - T_8 ）。然而，当像素 P_3 在图 4a 的时刻 T_3 转变为黑色的情况下，它在应用累积差值算法之后变成白色并且随后保持该值；因此，在像素 P_3 处固定的造影剂颗粒的短暂消失被解释为其脱离，即使固定的造影剂颗粒在其后立即重新出现（时刻 T_5 - T_8 ）也是如此。

然而，上述问题可以通过利用计算像素值比较集合来计算每个像素值的变化（即减小，并且此时是相对于在这一比较集合之前的像素值）来解决。该比较集合由其像素值本身以及一个或多个先前图像中的相应像素值组成。更具体地，依照如下公式进一步修改累积差值算法（类似的考虑因素适用于将此修改应用于初始累积差值算法的情况）：

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

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

其中 $CP(x, y, k)$ 是用于确定像素值减小的比较值；特别地，将比较值 $CP(x, y, k)$ 定义为比较集合的像素值中的最大值，该集合是由在时刻 k 捕获的图像中以及可能在从时刻 $k-1$ 回溯至时刻 $k-m+1$ 捕获的先前图像中的同一像素的各个值组成。数字 m 指定比较长度，该比较长度指示比较集合中为计算比较值而考虑的像素值的数量（即图像数量，并且该数量最少为一个像素值，如上在 $m=1$ 时）。比较长度 m 对应于时间窗口（由比较长度 m 与成像帧速率的倒数的乘积给出），其中该时间窗口定义了由修改的累积差值算法所施加的时域低通滤波的程度。事实上，修改的累积差值算法此时会在像素值随时间推移而减小的宽度小于比较窗口范围的情况下对这一短期减小不予理会。以此方式，固定造影剂只有在其从有关位置消失的时间长于比较窗口时才被认为是脱离。优选地，比较长度 m 的值（或即比较窗口的值）将依据可用图像质量来选择（例如，范围从 2 至 4-6）。特别地，比较长度 m 的较大值使得能够移除质量极差的图像中的噪声和/或失准的影响；然而，这样会延迟检测到脱离的造影剂的时刻（因为对应像素只有在像素保持黑色的时间大于比较窗口之后才变成白色）。

对图 4a 的同一场景应用修改的累积差值算法（其比较长度 $m=3$ ），则产生图 4c 所示的对应图像。如图所示，像素 P_2 、 P_4 - P_5 始终保持黑色（时刻 T_1 - T_8 ），因为它们的值是静止不变的；像素 P_1 在时刻 T_7 变成白色，即带有 $m-1$ 个时刻的延迟，并且随后保持白色（因为其值减小）。然而，在此情况下像素 P_3 始终为黑色，因为它没有在这两个（或更多个）相继图像中持续减小。因此，就可以滤出固定造影剂的任何短暂消失（其持续时间至多等于比较窗口）。

这一修改提高了本方法的稳健性；因此就能够以更高精度对造影剂的脱离进行检测（从而增加所得结果的可靠性）。

在实际应用中，每个像素可由任何灰度级来表示（代替仅用黑白表示）。特别地，像素值是相应位置处固定的造影剂浓度的函数；像素在固定造影剂浓度较低时（例如在其中仅有少量颗粒被固定时）可以很暗，而在固定造影剂浓度较高时则可以很亮。

例如，在图 5a-5b 中示意性地表现了（修改的）累积差值算法对这一个示例性条件的应用。特别地，如图 5a 所示，在时刻 T_1 - T_4 期间，像素 P_1 处固定有许多造影剂颗粒（白色）。像素 P_1 处所固定的造影剂颗粒的一部分在时刻 T_5 脱离，图中如略为变暗的像素 P_1 所示（变成浅灰色）；像素 P_1 处固定的造影剂颗粒在接下来的时刻 T_6 （暗灰色）和 T_7 （深灰色）继续脱离，直至时刻 T_8 ，此时所有固定的造影剂颗粒都离开了像素 P_1 （全黑色）。与此同时，少量造影剂颗粒在时刻 T_1 - T_8 期间固定在像素 P_3 处（灰色）。

对该示例应用累积差值算法（其比较长度 $m=1$ ），由此产生图 5b 所示的图像。如同前一示例，像素 P_3 处固定的造影剂颗粒（时刻 T_1 - T_8 ）消失。随着固定的造影剂颗粒从像素 P_1 脱离，则该像素就变成暗灰色（时刻 T_5 ）、淡暗灰色（时刻 T_6 ）、淡灰色（时刻 T_7 ）并最终变为白色（时刻 T_8 ），并在随后维持该值。

因此，累积差值算法还对靶特异性造影剂的逐渐脱离进行检测（当像素值越变越暗时）。与此同时，这一检测提供了有关过程动态的附加信息（即脱离的速率）。另外，以此方式得到的像素值使得能

够实现对靶特异性造影剂脱离量的量化（因为像素值与靶特异性造影剂浓度成比例）。

相似的考虑因素适用于缓慢移动的造影剂。例如，在图 6a-6c 中示意性地表现了对这一示例性条件应用累积差值算法的情况。

特别地，图 6a 示出了初始获取的图像序列（即在应用修改的 Min_IP 算法移除循环造影剂的贡献之前）。在所述的示例中，缓慢移动的造影剂颗粒在时刻 T_1 到达像素 P_1 ，并在下一个时刻 T_2 保持在相同位置。该缓慢移动的造影剂颗粒随后移至像素 P_2 （时刻 T_3-T_4 ）、像素 P_3 （时刻 T_5-T_6 ）、像素 P_4 （时刻 T_7-T_8 ）、直至像素 P_5 （时刻 T_9-T_{10} ），并在随后离开该图所示的图像部分（时刻 T_{11} ）。

对上述示例应用修改的 Min_IP 算法（以滤波长度 $n=2$ ），则产生图 6b 所示的相应图像。如图所示，每个像素 P_1-P_5 仅在其维持该值至少两个连续时刻时才是白色；在所述的示例中，这一情况对于像素 P_1 在时刻 T_2 发生，对于像素 P_2 在时刻 T_4 发生，对于像素 P_3 在时刻 T_6 发生，对于像素 P_4 在时刻 T_8 发生，对于像素 P_5 则在时刻 T_{10} 发生。以此方式，缓慢移动的造影剂颗粒在其保持静止的时间至多等于修改的 Min_IP 算法的滤波窗口持续时间之时被检测到。

对这一示例应用累积差值算法（其比较长度 $m=1$ ），则产生图 6c 所示的图像。如上，一旦每个像素 P_1-P_5 在连续图像之间从白色转变成黑色，它就变成白色并在随后维持该值；在所述的示例中，这一情况对于像素 P_1 在时刻 T_3-T_{11} 发生，对于像素 P_2 在时刻 T_5-T_{11} 发生，对于像素 P_3 在时刻 T_7-T_{11} 发生，对于像素 P_4 在时刻 T_9-T_{11} 发生，以及对于像素 P_5 在时刻 T_{11} 发生。结果，只要缓慢移动的造影剂颗粒离开一个像素（在此其静止时间大于滤波窗口），就检测到该事件并加以保留。

在本发明的一个不同的实施例中，可以将修改的 Min_IP 算法与累积差值算法合成单个公式。更正式地，将每个像素值设置为：

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

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

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

其中 $RP(x, y, k)$ 是用于确定像素值减小的参考值；参考值 $RP(x, y, k)$ 被如上定义为参考集合的像素值中的最小值，其中该参考集合由比较集合之前的从时刻 $k-m$ 回溯至时刻 $k-m-n$ 的各图像中的像素值组成（于是像素值数量就等于滤波长度 n ）。

以此方式，期望结果可用单个处理步骤来实现（无需事先移除循环造影剂的贡献）。

在图 7 中例示了对上述累积差值算法的示例性应用的模拟。特别地，该图示出根据模拟大量靶特异性造影剂（由充气的微泡组成）通过靶区（target region，位于图像中央）的不同时刻的综合数据集而得到的结果。左边一列例示靶特异性造影剂到达靶区之前的状况（洗入（wash-in）阶段），中间一列例示靶特异性造影剂刚过靶区时的状况（洗出阶段），右边一列则例示了在给与靶特异性造影剂较长时间之后在所有循环造影剂都已经完全消失（例如因为肺过滤）时的状况（后期阶段）。

行（A）表示初始（视频）图像序列。如图所示，（靶区中的）固定造影剂只有在所有循环造影剂都离开该靶区之后才能与循环造影剂相区别（或即被检测到）。在通过静脉推注给与靶特异性造影剂的情况下，这可能需要几分钟；对于通过输注给与靶特异性造影剂的情况，洗出阶段只能在输注停止之后开始（典型地，在 10 分钟之后）。

行（B）表示在应用修改的 Min_IP 算法（使用滤波长度 $n=9$ ）之后得到的结果。如图所示，循环造影剂所产生的作用在洗入和洗出阶段期间被完全抑制；因此，对固定造影剂的检查就可能在其一保持固定在靶区内之时检测到。然而，脱离靶区的造影剂消失。

行（C）表示用如上所述的累积差值算法（使用比较长度 $m=1$ ）得到的结果。如图所示，此时检测到脱离造影剂所产生的作用；因此，就有可能在暂时固定的造影剂和/或表观固定的造影剂一离开靶区之时就对其进行定位。

图 8a-8d 示出了在体内应用上述算法的示例。为此，通过向 6-10

周龄的重组 OF1 小鼠后肢注射 30 ml 的 $\text{TNF-}\alpha$ 诱发一炎症组织区域 ($\text{TNF-}\alpha$ 是由巨噬细胞和其它细胞类型分泌的生理促炎症细胞因子并会诱发 P-选择素的基因表达)。充气微泡用大鼠抗小鼠 (rat anti mouse) P-选择素抗体 (BD Pharmingen 的 CD62P、RB40.34) 来功能化。对后肢的分析借助连接至 Sequoia 超声扫描仪 (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) 的线性阵列型成像探测器 (15L8) 来进行。超声扫描仪在 CPS 模式下操作。所使用的发射频率和机械指数分别是 14 MHz 和 0.20。靶特异性造影剂 (即功能化的充气微泡) 或控制造影剂 (即相同的充气微泡, 但不带抗体) 构成的 7×10^7 气泡的随机团注在初始时刻 $t=0$ 分钟 (连续实验期间在同一动物中) 通过静脉推注给与颈静脉。扫描发炎区域 10 分钟, 即包括造影剂的洗入和洗出阶段。使用数字录像机将按以上方式取得的图像记录在录像带上并对感兴趣区进行离线处理, 包括对后肢中包含炎症组织的部分; 应用上述算法得到的结果则叠加在初始图像上。

首先对图像进行预处理以减小循环造影剂的贡献 (通过对感兴趣区应用滤波长度 $n=12$ 的修改的 Min_IP 算法); 在图 8a 和图 8b 中分别示出了控制造影剂和靶特异性造影剂的相应图像。左侧图像是造影剂注射即刻的图像。如图所示, 图像中的感兴趣区完全呈黑色, 因为造影剂尚未到达身体部位的相应区域。中间的图像则描绘在注射造影剂后 2 分钟 (洗出阶段开始) 的状况。图 8a 所示的控制造影剂的描绘由造影剂相对较高的浓度引起 (Min_IP 算法用窗口长度 $n=12$ 仍无法抑制较大动脉中的高浓度的循环造影剂)。从图 8b 可以很清楚看到, 通过 Min_IP 算法, 靶特异性造影剂颗粒的大部分被描绘为附着于炎症组织 (靶组织)。图中示出了炎症组织整个区域的同质显影。这在描绘了注射造影剂后 6 分钟的状况的右侧图像中更为明显。控制造影剂几乎看不见 (图 8a), 而靶特异性造影剂 (图 8b) 则很好地勾画炎症组织的区域。

图 8c-8d 分别示出控制造影剂和靶特异性造影剂在应用了累积差值算法 (其比较长度 $m=2$) 之后的状况。这些图像的左侧、中间和右

侧所示各图分别对应于上面提到的相同时刻（即，造影剂注射即刻、注射后 2 分钟以及注射后 6 分钟）。从图 8c 的右侧图像中可以清楚地看到，大部分控制造影剂颗粒在注射后 6 分钟脱离，指示控制造影剂的高度非特异性。然而，在同一时刻，靶特异性造影剂颗粒只有少量脱离（图 8d 的右侧图像），显示出其高特异性。此外，脱离颗粒的位置得到很好地空间描绘，则可能指示较低结合强度区域（由较低的受体密度引起）或非特异性结合的区域（由缺少特异性受体引起）。

现移至图 9，可用于实践按照本发明实施例的解决方案的主要软件和硬件组件整体用标号 900 来表示。该信息（程序和数据）典型地存储在硬盘中并在程序运行时连同操作系统和其它应用程序（未在图中示出）一起（至少部分地）载入工作存储器。程序初始是被安装到硬盘上的，例如从 CD-ROM。

特别地，驱动器 903 控制成像探测器（在图中未示出）；例如，成像探测器驱动器 903 包括发射射束成形器和脉冲发生器，用于产生要应用于进行分析的身体部位的超声脉冲。从所述身体部位接收的相应（模拟 RF）回声信号被提供给接收处理器 906。典型地，接收处理器 906 预放大模拟 RF 回声信号并且施加初步时间增益补偿（TGC）；模拟 RF 回声信号随后由模数转换器（ADC）转换成数字值，并且通过接收射束成形器结合至聚焦射束信号。以此方式得到的数字信号优选地通过数字算法以及其它线性或非线性信号调节器（例如射束形成后 TGC）来进一步处理。特别地，接收处理器 906 应用造影专用算法来抑制组织的贡献（例如基于上述 HI、PI、PM 或 CPS 技术）。随后对数字信号进行解调、对数压缩并将其扫描转换成视频格式。这一过程导致了（视频）输入图像 I_i （每一个包括 $M \times N$ 个像素值）序列的记录。更具体地，输入图像 I_i 的每个像素值是由在身体部位中对应于所述像素位置处的声学响应强度所确定的。

可选地，接收处理器 906 包括运动补偿模块，以执行用于减小输入图像 I_i 相对于参考图像的失准（例如由病人呼吸或成像探测器的非随意移动所导致的运动引起）的方法；适用于该目的的运动补偿方法

示例在 WO-A-2006/015971 中描述，其全部公开通过引用结合在此。

输入图像 I_i 提供给预处理器 907。预处理器 907 移除输入图像 I_i 中循环造影剂的贡献。优选地，预处理器 907 应用上述国际专利申请 PCT/EP2006/068305 中描述的方法。以此方式，每个输入图像 I_i 被转换成相应的预处理图像 I_p ；预处理图像 I_p 提供感兴趣区中（持久、暂时和表观）固定的造影剂的表示，其信息优选地覆盖在初始输入图像 I_i 上。

绘图模块 909 用于预定义对预处理图像 I_p 进行分析的感兴趣区（典型地与预处理器 907 使用的区域相同）。该操作产生限制掩码 MI ，它由与预处理图像 I_p 相同大小（即 $M \times N$ ）的二进制值矩阵组成；感兴趣区内的所有二进制值被赋予逻辑值 1，而感兴趣区外的二进制值则被赋予逻辑值 0。

线性化器 912 可选地用于线性化预处理图像 I_p ，以便使其每个像素值直接与相应的固定造影剂局部浓度成比例；例如，该结果可以通过应用反对数压缩且在随后对以上述方式得到的值进行平方来实现（例如在 WO-A-2004/110279 中描述的那样，其全部公开通过引用结合在此）。

选择器 915 用于选择和锁存要用作背景图像的（视频或线性化的）预处理图像 I_p 之一（用 I_b 表示）；例如，背景图像 I_b 是从在造影剂到达进行分析的身体部位之前捕获的预处理图像 I_p 中选择的。

乘法器算子 921 接收背景图像 I_b （来自选择器 915）及限制掩码 MI （来自绘图模块 909）。算子 921 逐像素地将背景图像 I_b 与限制掩码 MI 相乘，以便产生相应的限制背景图像 LI_b （该操作仅需一次性完成，但可以在分析过程中重复任意次数）。另一个乘法器算子 924 接收接连的预处理图像 I_p （来自线性化器 912）以及限制掩码 MI （来自绘图模块 909）。算子 924 逐像素地将每个预处理图像 I_p 与限制掩码 MI 相乘，以便产生相应的限制预处理图像 LI_p 序列。结果，限制背景图像 LI_b 和限制预处理图像 LI_p 分别仅包括感兴趣区内的（由限制掩码 MI 所定义）背景图像 I_b 像素值以及预处理图像 I_p 像素值，而其它

像素值被重置为 0。

差分算子 927 接收限制背景图像 LIb (来自乘法器 921) 和限制预处理图像 LIp (来自乘法器 924)。算子 927 逐像素地从每个限制预处理图像 LIp 中减去背景图像 LIb, 以便移除任何残余混杂信号(例如, 由未被由接收处理器 906 应用的造影专用算法完全移除的组织的贡献引起)。该操作产生相应的校正图像 Ic 序列, 该序列被提供给空间子采样器 933。

模块 933 按照校正图像 Ic 沿每一维度的空间分辨率(例如 2 至 6 个像素)确定的因子来子采样校正图像 Ic。优选地, 空间子采样包括按照子采样因子进行子采样之后的低通滤波。低通滤波具有截止频率, 并且可以把将校正图像 Ic 中一个选定图像的有效能量 (significant energy) 包含其中的最高频率分量(例如, 由傅立叶分析确定)选为上述截止频率。子采样按照一因子来实现, 其中该因子例如可以被确定为能让空间子采样频率等于截止频率两倍的值。以此方式, 每个校正图像 Ic 变换成相应的(空间)子采样图像 Is; 子采样图像 Is 的每个值因而表示对应于校正图像 Ic 中一组毗邻像素的单元(该单元具有按照上述空间分辨率定义的大小)。

以上述方式得到的子采样图像 Is 被接连存储在栈 936 中, 其中栈 936 用作按照上述累积差值算法进行进一步处理的缓冲存储器。栈 936 为 q 个子采样图像 Is 提供存储。 q 的值是通过累积差值算法的比较深度 m 以及对时间子采样参数 p (范围从 0 至 $m-2$) 的选择按照关系 $q=(m+1)(p+1)$ 来确定。因而从栈 936 中可用的子采样图像中创建所需的 $m+1$ 个子采样图像的集合 SIs (针对 m 个子采样图像 Is 和前一个子采样图像 Is 构成的参考集合) 并使之可用于进一步的处理。在大多数实践状况中, 将子采样参数 p 设置为 0 以使得 $q=m+1$ 。子采样图像集合 SIs 因而由在栈 936 中存储的后 $m+1$ 个子采样图像组成(使得每个子采样图像都得到考虑)。相反, 当子采样参数 p 大于 0 时, 则必须在栈 936 中存储 q 个子采样图像 Is ($q>m+1$), 以便使 $m+1$ 个子采样图像 Is 可用于累积差值算法的应用。当超声扫描仪以超高帧速率(例

如每秒 100-500 个图像)工作时利用该时间子采样是有利的,因为在此情况下对每个可用子采样图像 I_s 的分析不提供任何有用的益处。

与此同时,由预处理器 907 提供的(初始)预处理图像 I_p 锁存到另一个栈 937 中,其中栈 937 由大小等于 q 的先进先出(FIFO)移位寄存器组成(以便存储后 q 个预处理图像 I_p)。

滤波器 939 从栈 936 接收 $(m+1)$ 个子采样图像的集合 SIs 。滤波器 939 通过对该子采样图像集合 SIs 应用上述累积差值算法来计算滤波图像 I_f 。

以上述方式得到的滤波图像 I_f 随后被传递给掩码发生器 942,后者还接收单元值的预定义阈限值 TH (例如,范围是最大允许值的 0 至 5%)。掩码发生器 942 创建相应的覆盖掩码 M_o ; 覆盖掩码 M_o 是从滤波图像 I_f 通过在其值严格大于阈限值 TH 时赋予(每个单元)逻辑值 1 或在其它情况下赋予逻辑值 0 而得到的。

覆盖掩码 M_o 随后被提供给空间插补器 945。空间插补器 945 恢复对应于输入图像 I_i 尺寸(即 $M \times N$ 个二进制值)的全尺寸覆盖掩码 M_o ; 为此,为相应像素组复制覆盖掩码 M_o 中的每个单元的值。该操作产生相应的插补掩码 RM_o 。

与此同时,滤波图像 I_f 还被提供给后处理器 948。后处理器 948 可选地将滤波图像 I_f 的单元值转换成相应的离散值(例如由在所有单元的最低值与最高值之间均匀分布的 64 或 128 个等级组成),上述转换可以通过应用一增益因子来进行。可选地,当输入图像 I_i 由模块 912 线性化时,后处理器 948 也可应用非线性处理(例如对数压缩)以便产生具有良好平衡对比的图像。后处理器 948 还访问颜色查找表 951。颜色查找表 951 将所有可能等级与相应颜色的表示相关联(优选地亮度也随着等级增加而变大); 例如,每个颜色由用于访问包含其真正规格的调色板中位置的索引来定义。以此方式,为在滤波图像 I_f 中每个单元赋予相应的颜色表示。

(经后处理的或者初始建立的)滤波图像 I_f 被提供给另一个空间插补器 954。空间插补器 954 通过插补技术(例如基于最近邻、双

线性或双立方技术)恢复对应于输入图像 I_i 尺寸(即 $M \times N$ 个像素值)的全尺寸滤波图像 I_{fs} 。为此,为相应像素组复制滤波图像 I_{fs} 中的每个单元的值(最近邻插补方法)并且可选地进行空间滤波(例如使用低通 2D 或 3D 空间滤波器)。该操作产生相应的插补图像 RI 。

乘法器算子 957 接收插补图像 RI (来自空间插补器 954) 和插补掩码 RM_o (来自空间插补器 945)。算子 957 逐像素地将插补图像 RI 与插补掩码 RM_o 相乘,以得到掩码图像 MI ; 结果,掩码图像 MI 仅包括大于阈值 TH 的相应插补图像 RI 的像素值(同时其它像素值重置为 0)。阈值 TH 使得能够调整插补图像 RI 的掩码等级,至低降至 $TH=0$ 时无掩码;事实上,在此情况下,覆盖掩码 M_o 和插补覆盖掩码 RM_o 的每个像素其逻辑值都为 1,这时掩码图像 MI 将与插补图像 RI 完全相同。掩码图像 MI 随后锁存到单图像缓冲器 958 (代替其之前的内容)。以此方式,缓冲器 958 中的掩码图像 MI 在滤波器 939 每次输出新的滤波图像 I_{fs} 之时就被更新,而在其它情况下则保持不变(以便维持掩码图像 MI 是从最近计算的滤波图像 I_{fs} 得出的)。

插补掩码 RM_o 还被从空间插补器 945 提供给反转器 960,后者产生相应的反转插补掩码 $\underline{RM_o}$ (通过交换逻辑值 0 和 1)。插补掩码 RM_o 也以类似的方式锁存到另一个单图像缓冲器 961 (代替其之前的内容),以便始终与缓冲器 958 中的掩码图像 MI 同步。锁存在缓冲器 961 中的反转插补掩码 $\underline{RM_o}$ 随后被传递给乘法器算子 963。乘法器算子 963 还从栈 937 接收延迟图像 I_d 。每当反转插补掩码 $\underline{RM_o}$ 被锁存到缓冲器 961,相应的延迟图像 I_d 就离开栈 937,因而能够让算子 963 逐像素地将延迟图像 I_d 与反转插补掩码 $\underline{RM_o}$ 相乘,从而得到掩码延迟图像 MI_d ; 结果,掩码延迟图像 MI_d 仅包括那些没有包括在相应的掩码图像 MI 中的延迟图像 I_d 的像素值(同时其它像素值重置为 0)。

加法器算子 969 接收掩码延迟图像 MI_d (来自乘法器 963) 和掩码图像 MI (锁存在缓冲器 958 中)。算子 969 逐像素地将掩码图像 MI 与掩码延迟图像相加(正确同步)从而得到覆盖图像 I_o 。以此方

式，当且仅当掩码图像 MI 的像素值具有有效值（即高于阈限值 TH）时，延迟图像 Id 的每个相应像素值才被掩码图像 MI 的相应像素值所覆盖。

覆盖图像 Io 被传递给控制其可视化的监视器驱动器 972。与此同时，覆盖图像 Io 还可被添加到储存库 975。对记录的每个新输入图像 Ii 重复上述相同的操作。特别地，将相应的预处理图像 Ip 推入栈 937；这使得栈 937 中的先前预处理图像 Ip 移位，并且输出最早的预处理图像 Ip。与此同时（在可选的线性化、限制为期望的感兴趣区、减去背景图像 Ib 以及空间子采样之后），相应的子采样图像 Is 被添加到栈 936。结果，在超声扫描仪的监视器上接连显示覆盖图像 Io；应当注意，每个覆盖图像 Io 可以有延迟（相对于相应输入图像 Ii 的获取时间），该延迟由应用修改的 Min_IP 算法所需的时间（在预处理器 907 中）加上应用累积差值算法所需的时间（即穿过整个栈 937 所需的时间）来定义。此外，以上述方式得到的覆盖图像 Io 序列也保存在储存库 975 中以供进一步分析。

以此方式，就能够相对于持久固定的造影剂和可能的背景（在初始灰度级像素级别中）轻易地识别（通过其颜色编码）脱离的造影剂，其覆盖程度可以按照可能的需求而更新（借助阈限值 TH），以便调整操作对预处理图像 Ip 的影响。对覆盖图像 Io 的阅读在每种不同颜色（表示已经脱离的固定的造影剂的浓度）具有其本身的定量意义的情况下会更为便利；例如，可以从色标中读出该值，其中该色标在监视器上显示在覆盖图像 Io 序列的附近。此外，当预处理图像 Ip 在初始输入图像 Ii 上显示固定造影剂时，覆盖图像 Io 在进行分析的身体部位的真实表示的情境中提供了脱离造影剂的增强视觉效果。

总之，所提出的解决方案促进了持久固定的造影剂、暂时固定的造影剂和/或表现固定的造影剂的空间描绘和量化，籍此实现对感兴趣病理的正确检测。因此，对得到结果的任何分析的精度也就大大提高。

修改

自然，为了满足局部和特定的需求，本领域技术人员可对上述解

决方案应用许多修改和更改。更具体地, 尽管已经以一定的详细程度参考本发明的优选实施例描述了本发明, 但应当理解, 在形式和细节上的各种省略、替代和改变以及其它实施例是可能的。特别地, 所提出的解决方案甚至可以在没有在前面提供对本发明的更全面理解的描述中阐述的特定细节的情况下实践; 相反, 众所周知的特征可能已经省略或简化以免不必要的细节模糊了本说明书。此外, 具体希望的是, 结合所揭示的本发明任何实施例描述的特定元素和/或方法步骤可作为一种普通的设计选择而结合在任何其它实施例中。

例如, 所提出的解决方案本身可用等价的方法来实现(通过使用相似的步骤、移除一些非基本的步骤或者添加另外一些可选的步骤); 此外, 这些步骤(至少部分地)可以用不同的顺序、同时或者用交错的方式来执行。

按照一可选实施例, 在所选感兴趣区之外的像素值可以被重置为0(使得感兴趣区之外的覆盖图像部分是黑色的); 然而, (在没有选择任何感兴趣区的情况下)对图像的全部内容应用所提出的解决方案是预期的。

要强调的是, 上述对所提出的解决方案的应用仅仅是例示性的, 并且不可以用限制性方式来解释它们。例如, 有可能以靶特异性造影剂的基本配方在没有相关配体的情况下给与靶特异性造影剂; 对任何脱离造影剂的检测使得能够识别靶特异性造影剂与其它被动靶进行的非期望交互作用。

同样, 本发明的解决方案能让其本身由用于任何(生物)靶的等价靶特异性造影剂来实现; 例如, 造影剂可以专用于增强磁共振成像或X射线计算断层摄影术成像。然而, 不排除对非靶特异性造影剂应用相同的解决方案, 例如用于仅检测缓慢移动的造影剂, 甚至也不排除应用于靶特异性造影剂和非靶特异性造影剂的混合物。

如上面详细描述, 按照本发明实施例的解决方案优选地通过从其中已经移除了循环中的造影剂的贡献(或至少充分减小)的图像开始来进行; 这一结果可通过应用修改的 Min_IP 算法来实现。然而,

还有可能的是，等待直至循环造影剂都已消失，或者应用提供等价结果的任何其它算法。可替换地，相同的结果也可通过对初始图像直接操作（即同时移除循环造影剂和暂时/表观固定的造影剂）来实现。总之，按照本发明的解决方案还能让其本身用任何能够检测在实质上固定于的任何位置（其固定时间大于预定义的持续时间）之后离开的造影剂的算法来实现。例如，在极简实现中，有可能将在分析过程中捕获的图像（具有永久、暂时和表观固定的造影剂）与在分析过程结束时捕获的图像相比较（其中暂时/表观固定的造影剂消失而仅留下持久固定的造影剂）。

尽管所提出的技术优选地应用于监视分析过程期间身体部位随时间推移的演变，但不妨碍它提供特定时刻（例如在洗入阶段结束时）的单一图像。无论如何，每个经滤波的值可通过以不同方式累加先前的变化值来计算；例如，可以在像素已变为白色时避免处理这些像素，或者可以按照相应像素值的历史直接计算滤波值。

尽管本发明已经具体地为实时使用而设计，但对所取得结果进行离线分析也在本发明的范围之内。

此外，所提出的累积差值算法可以通过将比较值设置为当前的像素值或者设置为基于多个时刻的像素值的比较集合的比较值来实现；在最后一情形中，该集合可具有任何其它尺寸，甚至可以按照可用图像的估计质量动态地定义。

可替换地，对输入图像的时间子采样可以按照任何其它准则来执行（或者可被完全省略）。

使用用于（基于相应的像素值集合）设置比较值的不同公式是预期的。

上述解决方案假设回声信号的幅度和相应像素值之间的直接关系（即较大的回声信号幅度导致较亮的像素）。相反，在基于负图像（其中像素值随着回声信号幅度的增大而减小）的系统中，上面给出的所有公式都需要被修改以反映相反的逻辑。

同样，任何其它公式可用于计算要累加的变化值（以便指示比较

值相对于参考值的变化，参考值由前一像素值或者基于多个先前像素值的参考集合的值组成）。更一般地，滤波图像可通过任何其它能够检测造影剂在每个位置处的不同持续性（如由相应像素值的时间模式定义）的算法来产生。

此外，任何其它用于获得输入图像（例如使用基于多普勒的算法）的技术也在本发明的范围之内。可替换地，在覆盖图中用作背景的初始图像也可基于非造影专用图像（例如从成像探测器驱动器的回声信号得到的基本 B-模式图像）。自然，所提出的方法仍将以优选的方式适用于由用于产生滤波图像的造影专用成像形式提供的图像。

应当了解，有关减去背景图像的特征不是严格必需的（并且可在本发明的一些实现中省略）。

如果图像是用不同过程（例如，按照预定义的子采样因子）进行空间上子采样的，或者如果空间子采样是预先或者以后执行的，则适用相似的考虑因素；无论如何，不排除所提出的解决方案在像素级（代替在由上述空间子采样所定义的像素组级）的应用。

同样，还有可能省略对输入图像的运动补偿（例如，当该运动比循环造影剂的流动慢得多时）。

可替换地，图像可以用不同方式来线性化；例如，线性化的图像可能为其它目的而已经可用（例如在实现参数分析技术时）；在此情况下，可以利用该可用信息而不进行任何另外的线性化操作。不论如何，不妨碍直接将所提出的解决方案应用于对数压缩的图像。

还有可能将在预处理图像上覆盖滤波图像的选择权留给用户的偏好；例如，感兴趣区内的（初始）预处理图像的像素值可设置为零以便相对于黑色背景显示滤波图像，从而提高对比度。更一般地，可以以任何其它方式来使用取得的信息。例如，有可能单独显示滤波图像、将滤波图像覆盖在输入图像上（在不进行用于移除循环造影剂的贡献的预处理情况下）、将滤波图像覆盖在感兴趣区内的预处理图像和感兴趣区之外的输入图像上以及以它们的任何其它组合来进行显示；此外，有可能从预处理图像中减去滤波图像来移除暂时/表观固定

的造影剂的贡献。

可替换地，任何其它不同的可视编码可用于在覆盖图像中将脱离的造影剂与持久固定的造影剂区别开来；例如，有可能使用第一颜色（例如黄色）的阴影用于脱离的造影剂，以及第二颜色（例如红色）的阴影用于持久固定的造影剂（在灰度级的背景上）。

如果（可用于实现本发明每个实施例的）程序以不同的方式构造，或者如果提供另外的模块或功能，则相似的考虑因素适用；同样，存储器结构可以是其它类型的，或者可以用等价的实体（不必由物理存储介质组成）来代替。无论如何，程序可以采用任何适于任何数据处理系统或结合其使用（例如在虚拟机中）使用的任何形式；特别地，程序可以是外部的或驻留的软件、固件或微代码形式（目标代码或者源代码，例如，待编译或者待解释的）。此外，可以在任何计算机可用介质上提供程序；介质可以是任何适于包含、存储、通信、传播或传递程序的任何元素。例如，介质可以是电、磁、光、电磁、红外或半导体类型的；这样的介质的示例是固定盘（其中可以预加载程序）、可移动盘、带、卡、线、光纤、无线连接、网络、广播波等等。无论如何，按照本发明的解决方案能让其本身用硬件结构（例如集成在半导体材料的芯片上）或用软硬件的组合来实现。

如果超声扫描仪具有不同的结构或者包括其它单元（例如具有线性、凸起、定相或矩阵阵列类型的成像探测器），则相似的考虑因素适用。可替换地，所提出的解决方案应用于由超声扫描仪和独立的计算机组成的医学成像系统（或者任何等价的数据处理系统）；在此情况下，所测得的数据从超声扫描仪转送到计算机用于其进行处理（例如，通过可移动盘、存储键或网络连接）。总之，对任何其它医学成像系统诸如基于磁共振成像（MRI）或 X 射线计算断层捕获术（CT）的系统的应用是在本发明的范围之内。

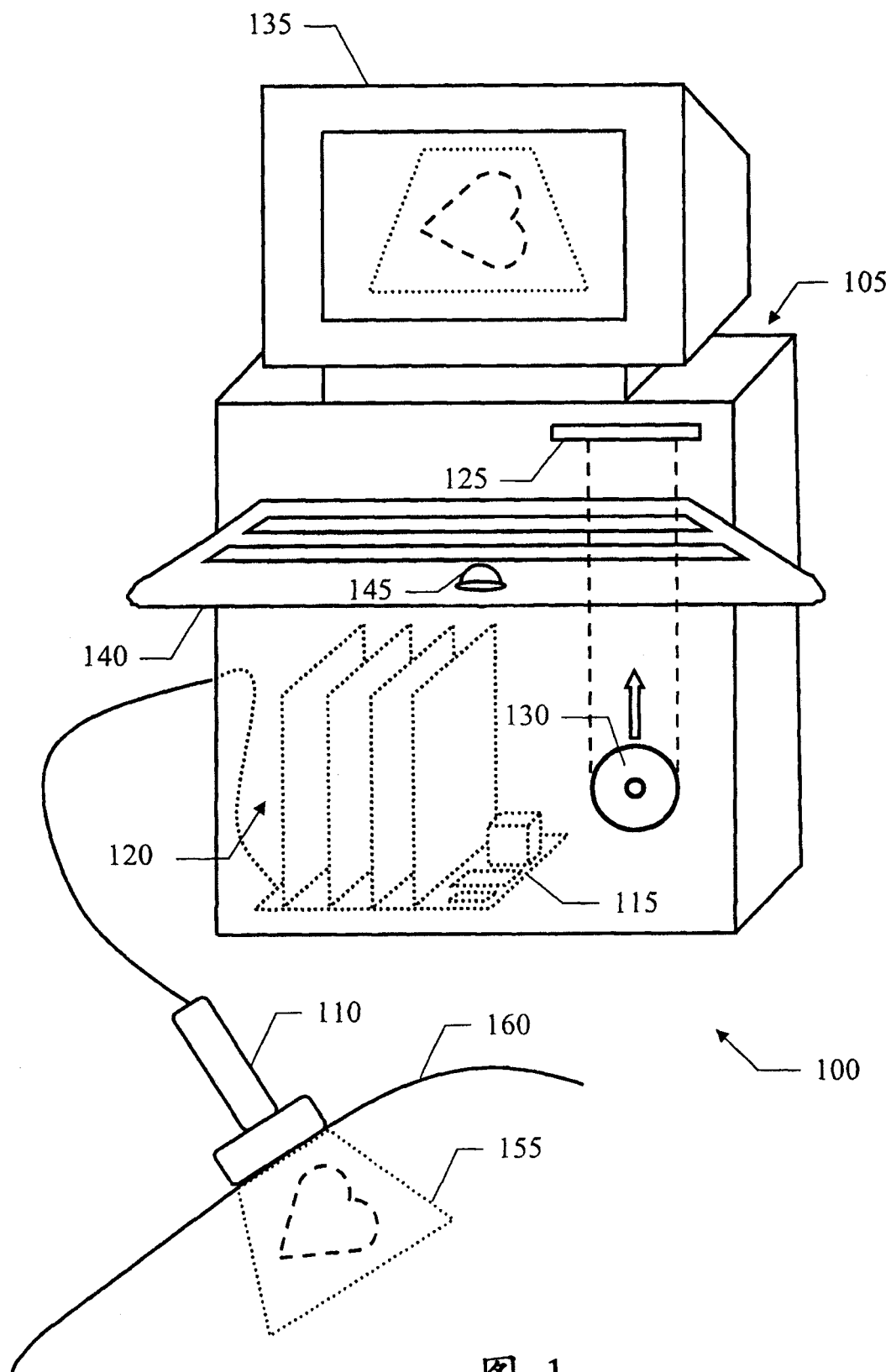


图 1

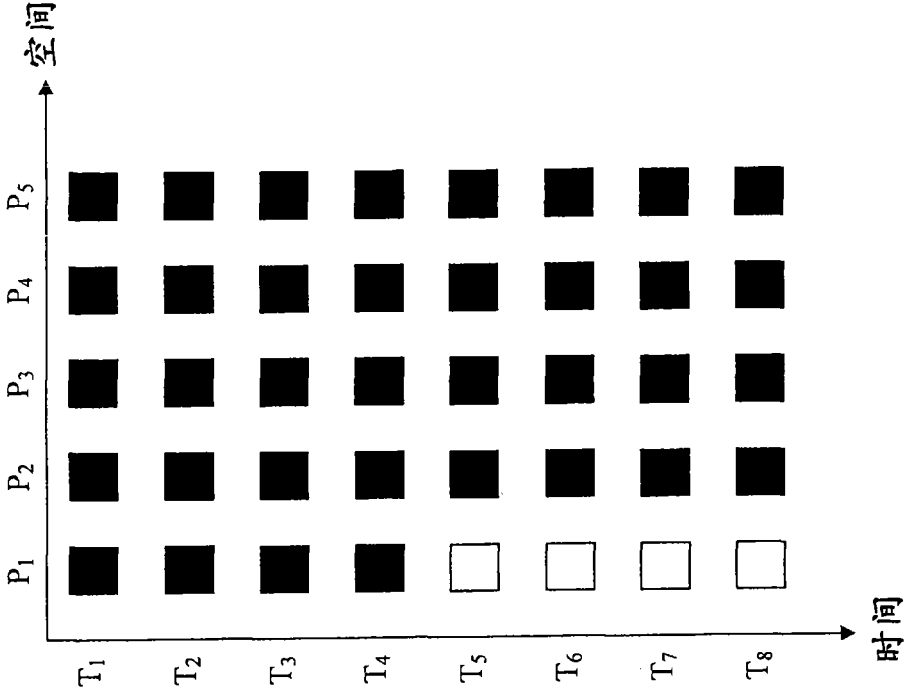


图2b

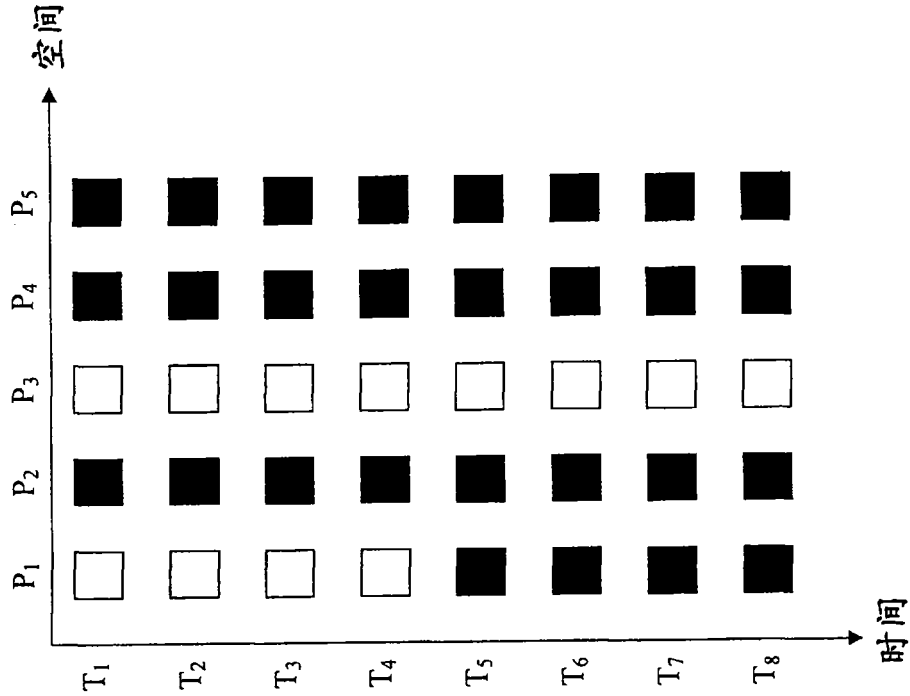


图2a

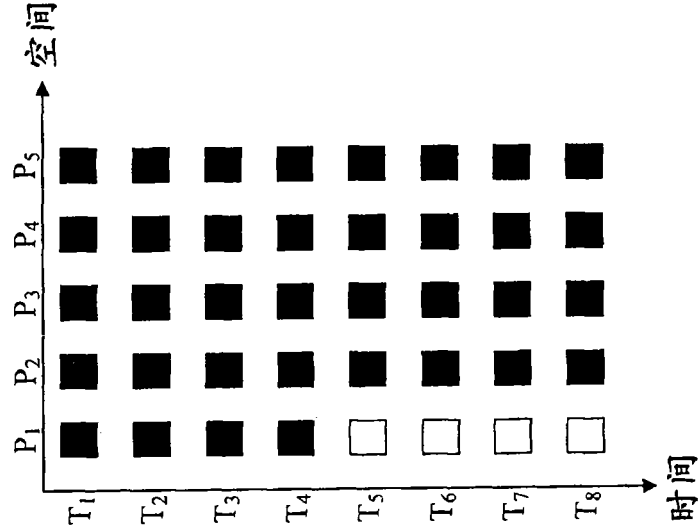


图3a

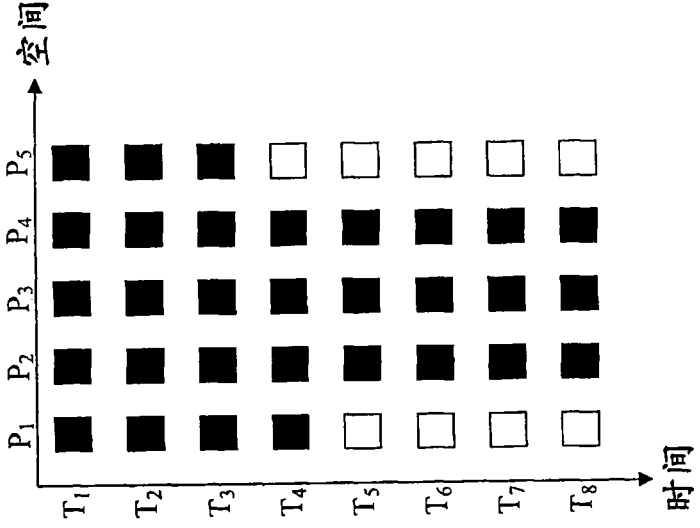


图3b

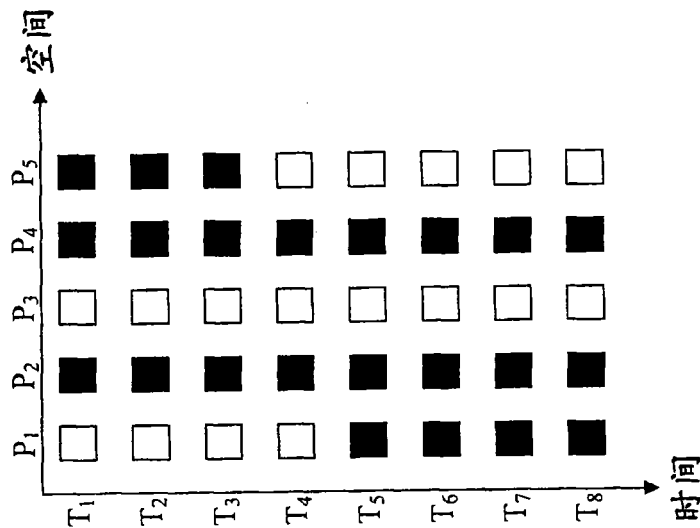


图3c

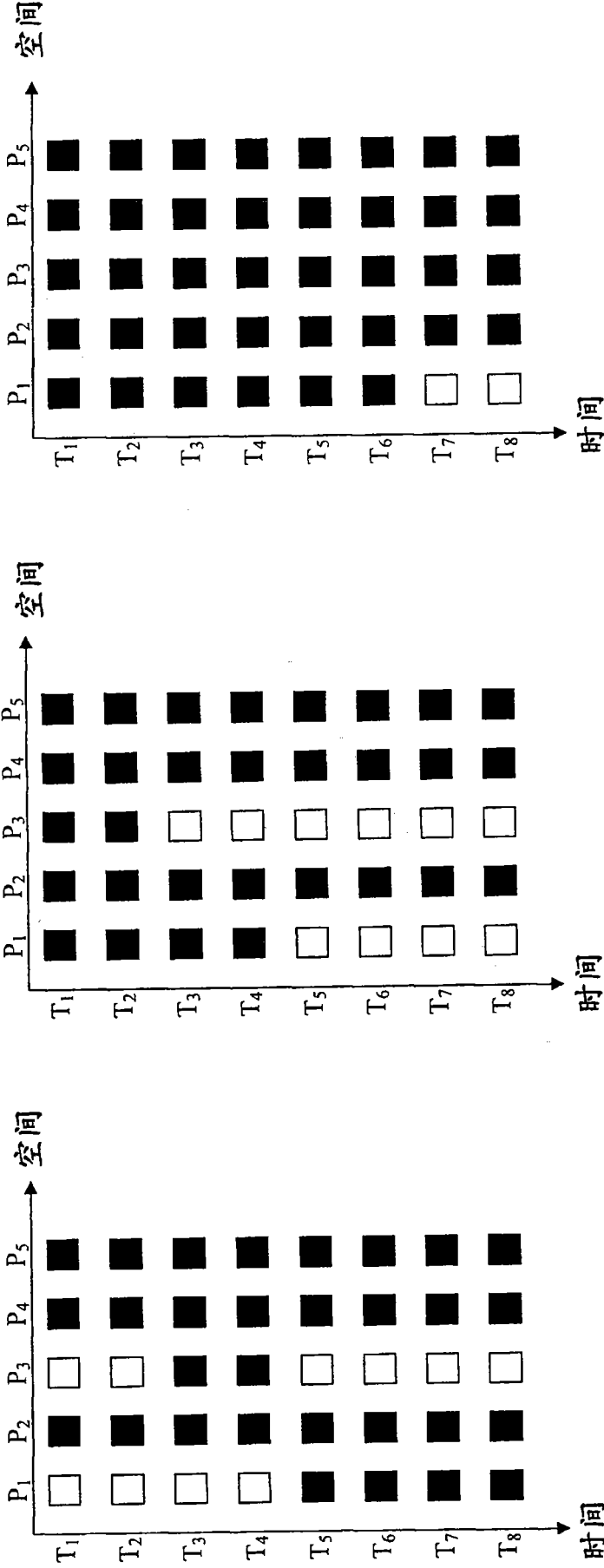


图4a

图4b

图4c

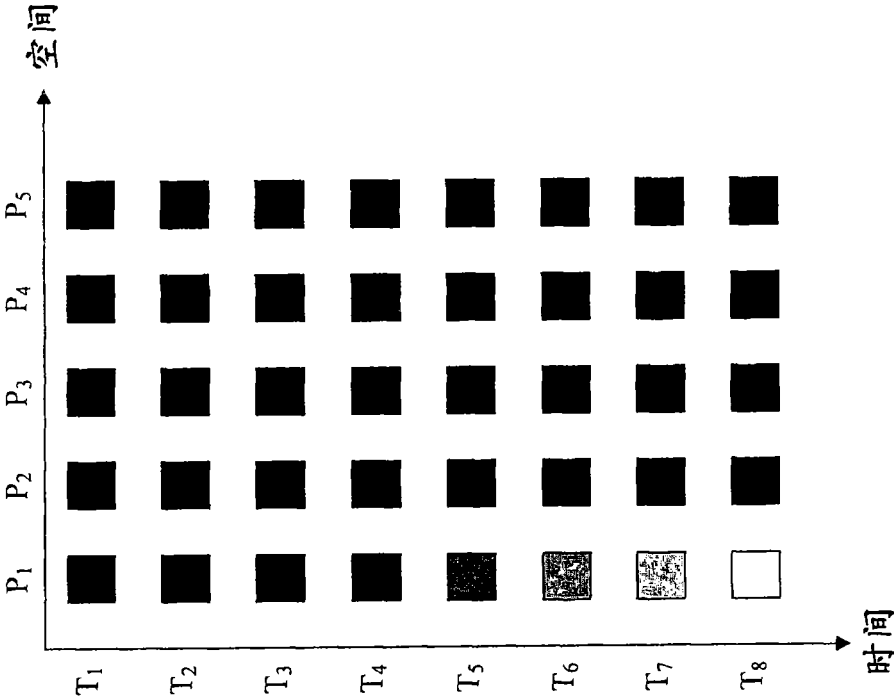


图 5b

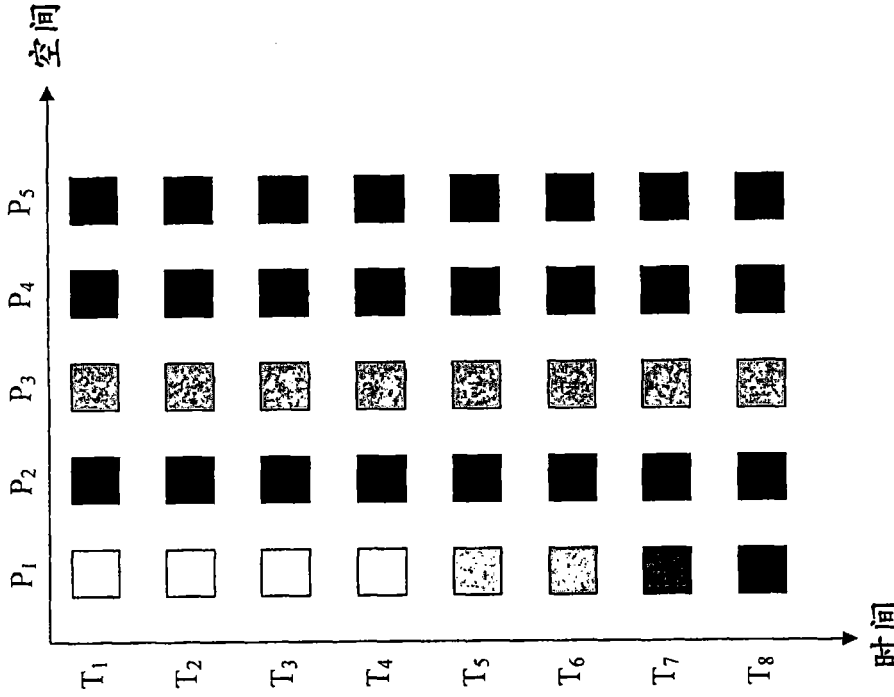


图 5a

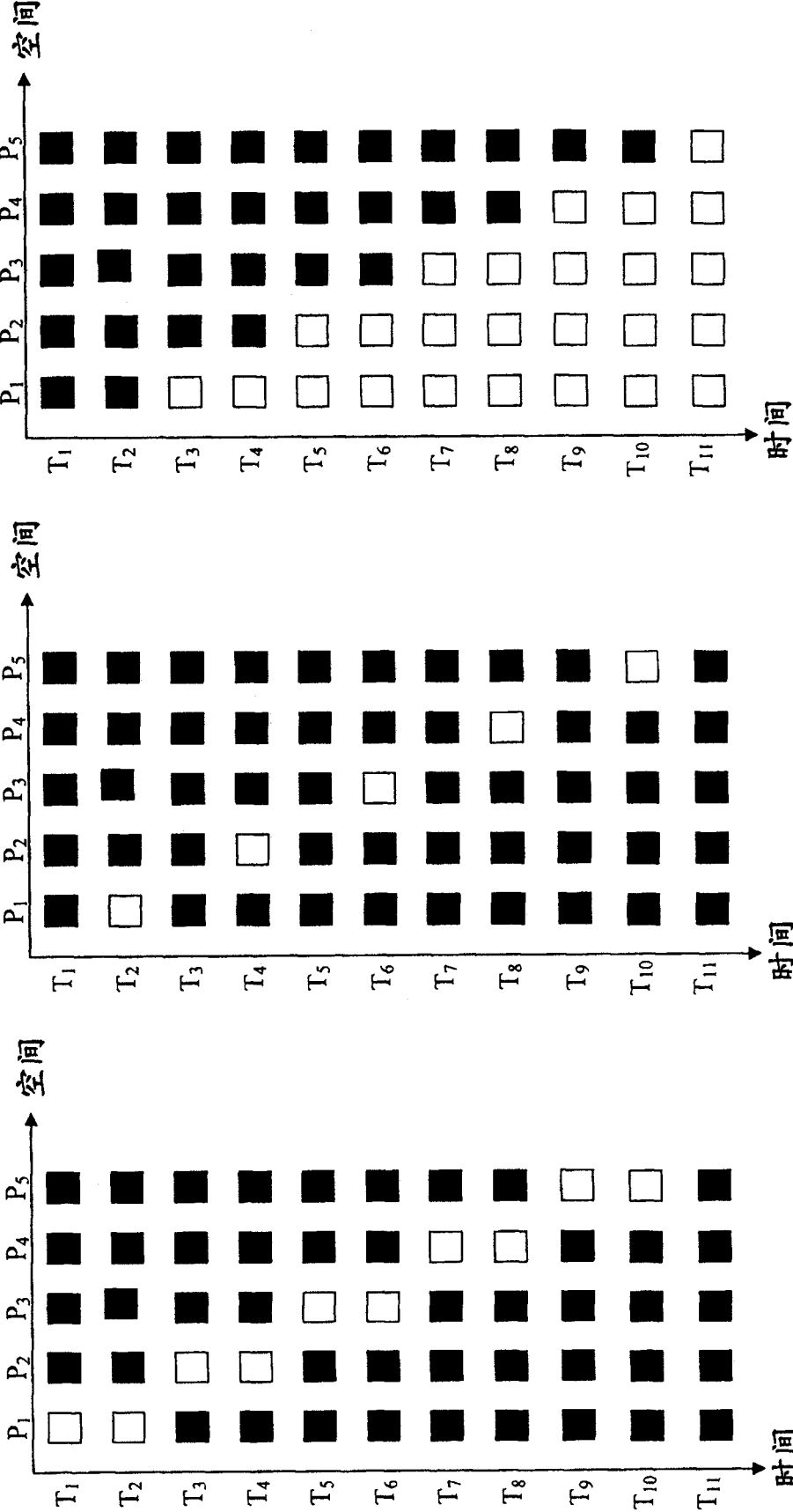


图6a

图6b

图6c

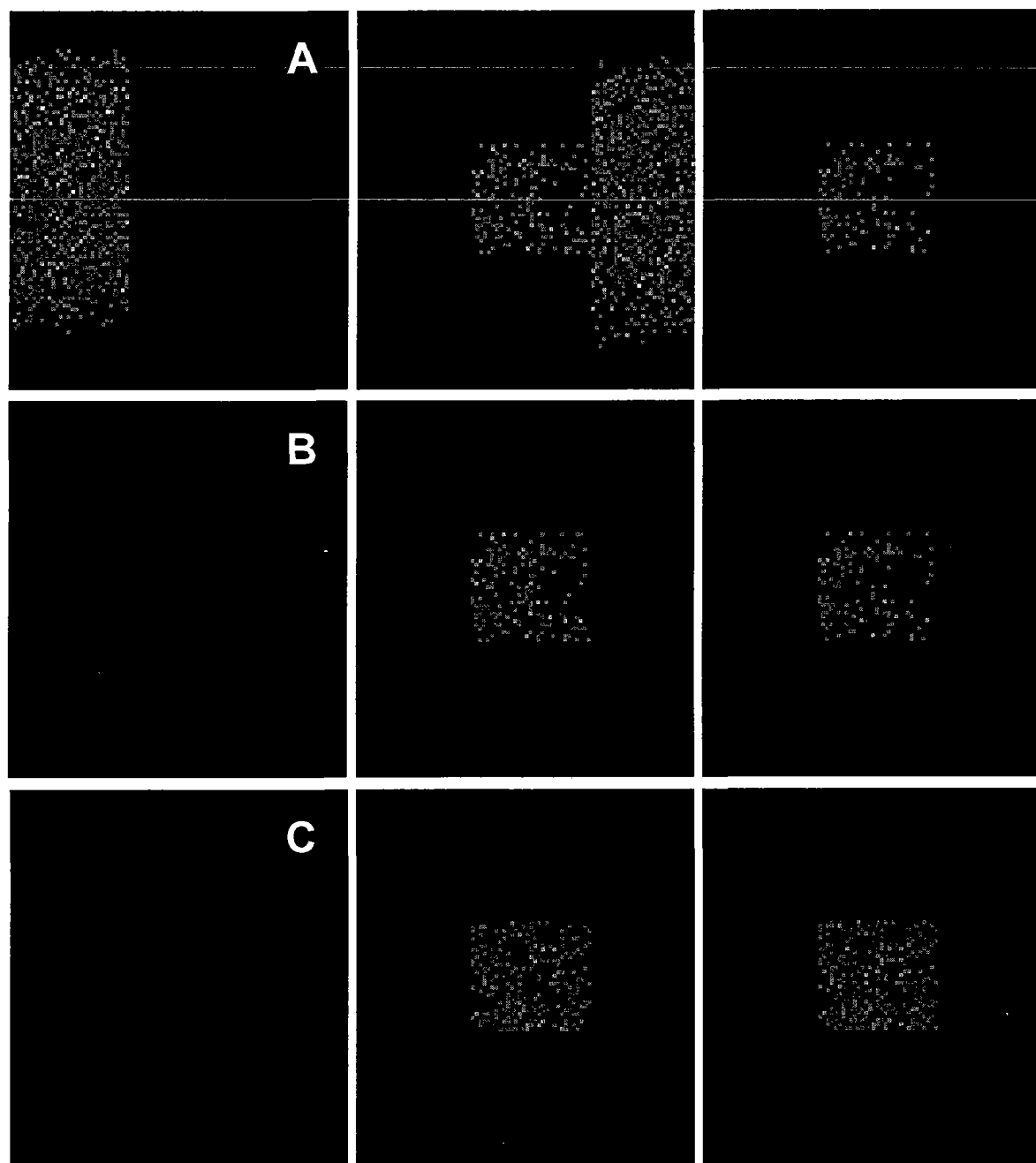


图7

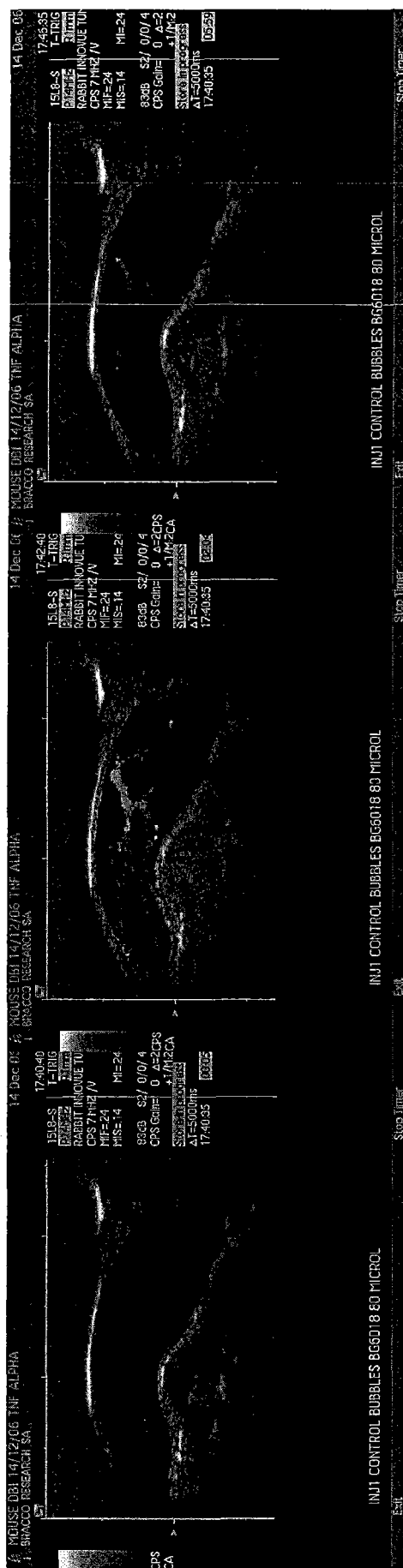


图 8a

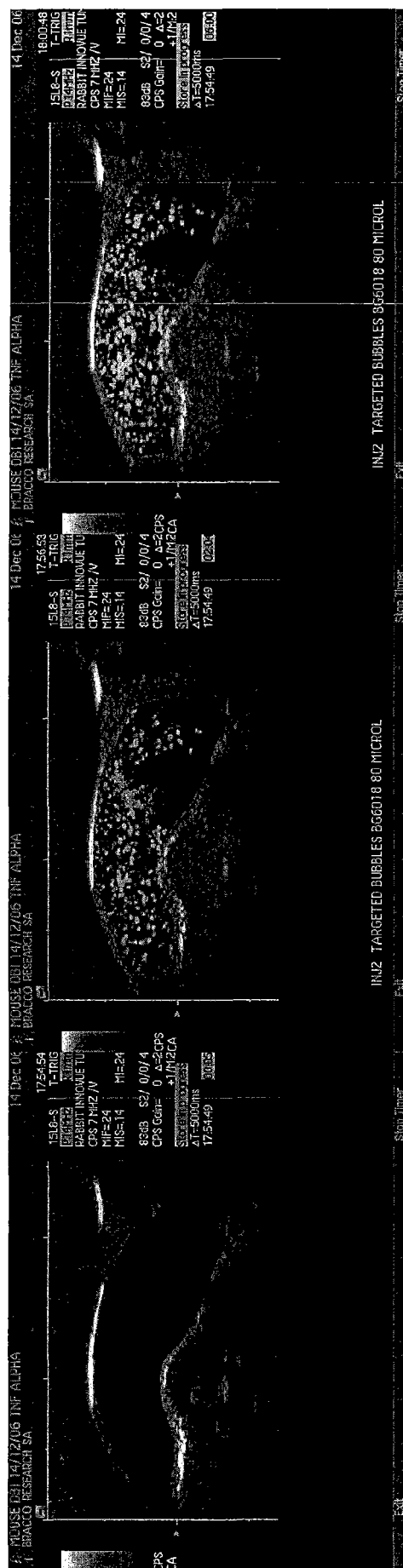


图 8b

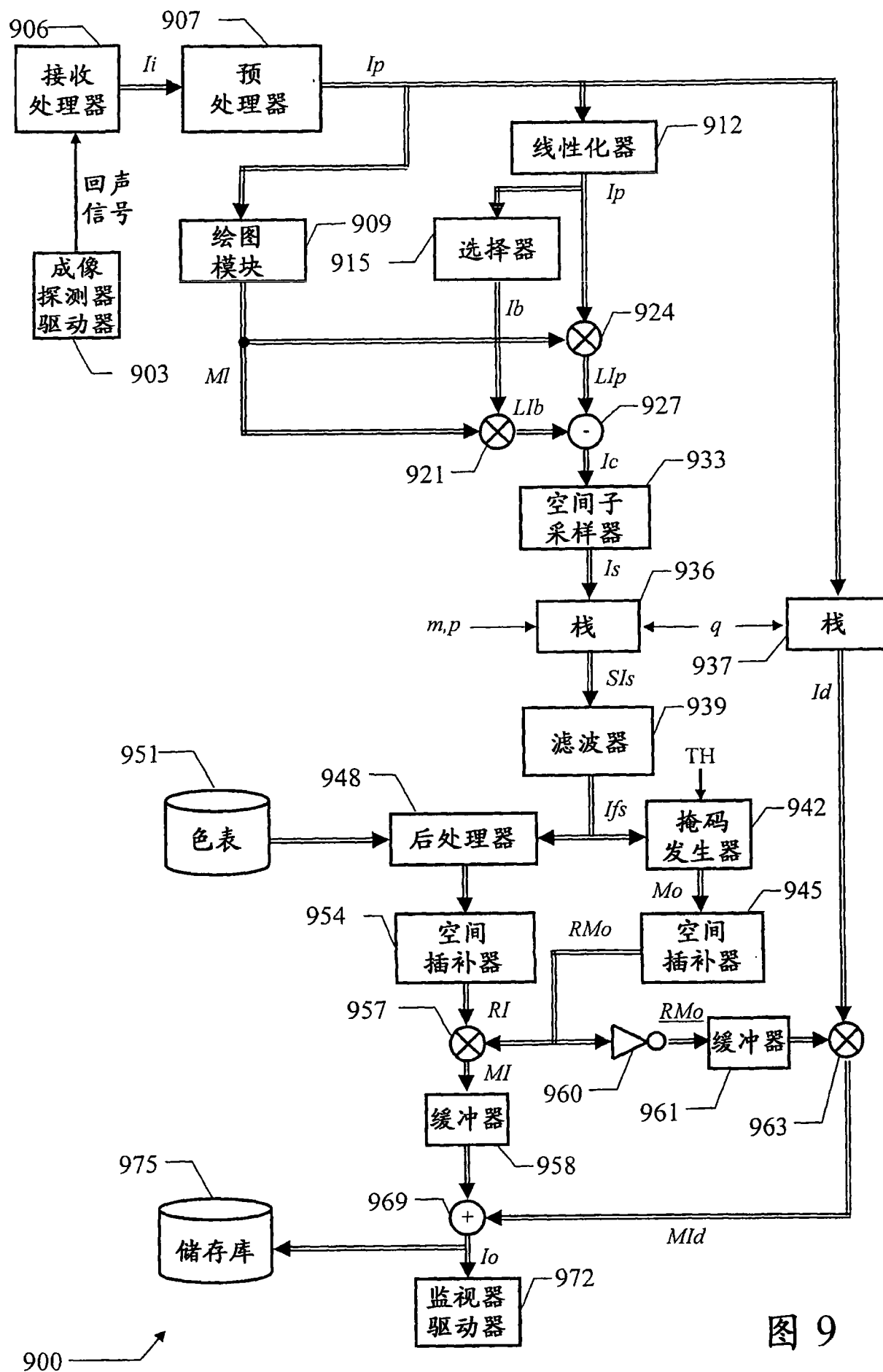


图 9

专利名称(译)	在医学成像应用中对固定造影剂脱离的检测		
公开(公告)号	CN101605500A	公开(公告)日	2009-12-16
申请号	CN200780047385.5	申请日	2007-12-21
[标]申请(专利权)人(译)	伯拉考国际股份公司		
申请(专利权)人(译)	伯拉考国际股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	伯拉考国际股份公司		
[标]发明人	P弗林京 T梅萨格 M阿迪特 N罗格宁		
发明人	P·弗林京 T·梅萨格 M·阿迪特 N·罗格宁		
IPC分类号	A61B8/00		
CPC分类号	G01S7/52041 G01S7/52038 G01S7/52026 G01S7/52074 A61B8/481 G01S7/52071		
优先权	2006126850 2006-12-21 EP		
其他公开文献	CN101605500B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

提出一种用于对灌注了造影剂的身体部位进行成像的解决方案。相应的方法(900)包括提供(903 - 907)输入图像序列(例如用超声扫描仪获得的)的步骤;所述输入图像提供身体部位随时间推移的数字表示。每个输入图像包括多个输入值(即像素或体素值);每个输入值指示对有可能包括造影剂的身体部位的相应位置的询问信号的响应(例如超声波的回声信号)。该方法还包括从所述输入图像选择的多个输入图像(例如所有输入图像或者其子集)中生成(912 - 969)至少一个滤波图像的步骤。每个滤波图像包括针对从所述位置选择的多个位置(例如在感兴趣区域或即ROI中的位置)中的每一个位置的滤波值。每个所选位置的滤波值指示在实质上静止于所选位置一段时间之后离开该所选位置的造影剂,该时间段位于在第一非零阈限与高于第一阈限的第二阈限之间(例如因为造影剂在固定于该位置之后脱离该位置,或者因为它移动得非常缓慢)。滤波值是通过降低根据所选输入图像而实质上静止于所选位置一段等于或小于第一阈限的时间的造影剂的贡献(如果存在的话)以及通过降低根据所选输入图像而实质上静止于所选位置一段等于或大于第二阈限的时间的造影剂的贡献来得到的。

