



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110740688 A

(43)申请公布日 2020.01.31

(21)申请号 201880036304.X

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(22)申请日 2018.05.30

代理人 何焜 张鑫

(30)优先权数据

62/512,847 2017.05.31 US

(51)Int.Cl.

A61B 8/08(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.29

A61B 8/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/035147 2018.05.30

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/222724 EN 2018.12.06

(71)申请人 梅约医学教育与研究基金会

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 宋鹏飞 J·D·奇萨思科

A·曼杜卡 S·陈

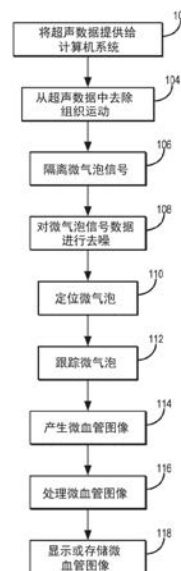
权利要求书6页 说明书12页 附图14页

## (54)发明名称

用于微血管超分辨率超声成像的方法

## (57)摘要

描述了用于受试者体内微血管的超分辨率超声成像的系统和方法。从已经注射微气泡造影剂的受试者体内感兴趣的区域获取超声数据。当微气泡正穿过感兴趣的区域或以其他方式存在于感兴趣的区域中时获取超声数据。感兴趣的区域可以包括,例如,受试者体内的微血管或其他微脉管系统。通过隔离、定位、跟踪和积累超声数据中的微气泡,可以生成微血管的超分辨率图像。



1. 一种用于使用超声系统对微血管进行超分辨率成像的方法,所述方法的步骤包括:
  - (a) 将超声数据提供给计算机系统,所述超声数据已经利用超声系统从受试者体内感兴趣的区域获取,当获取所述超声数据时,所述感兴趣的区域中存在微气泡造影剂;
  - (b) 通过将所述超声数据中的微气泡信号与所述超声数据中的其他信号隔离,利用所述计算机系统生成微气泡信号数据;
  - (c) 通过利用所述计算机系统处理所述微气泡信号数据以确定与所述微气泡信号数据中的微气泡相关联的空间位置来在所述微气泡信号数据中定位微气泡;
  - (d) 至少部分地基于经定位的微气泡信号产生超分辨率微血管图像。
2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,隔离微气泡信号包括去除所述超声数据中的背景信号,其中所述背景信号包括与组织相关联的信号和与静止的微气泡相关联的信号。
3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,去除所述背景信号包括使用高通时间滤波器对所述超声数据进行滤波以隔离所述超声数据中的微气泡信号。
4. 如权利要求3所述的方法,其特征在于,所述高通时间滤波器包括低于所隔离的微气泡信号的时间频率且高于所述背景信号的时间频率的截止频率。
5. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,去除所述背景信号包括帧到帧减法,其中减去所述超声数据的时间上连续的帧以在减去背景信号的同时隔离微气泡信号。
6. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,去除所述背景信号包括对所述超声数据执行基于奇异值分解的滤波,以便以便隔离所述超声数据中的微气泡信号。
7. 如权利要求6所述的方法,其特征在于,选择奇异值截止值以将所述背景信号与所隔离的微气泡信号分离,其中,所述奇异值截止值大于与所述背景信号相关联的奇异值且小于与所述隔离的微气泡信号相关联的奇异值。
8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,在所述微气泡信号数据中定位微气泡包括:

将用于获取所述超声数据的所述超声系统的点扩散函数提供给所述计算机系统;以及基于所述微气泡信号数据与所述超声系统的所述点扩散函数之间的归一化互相关,利用所述计算机系统识别所述微气泡的空间位置。
9. 如权利要求8所述的方法,其特征在于,所述点扩散函数是模拟的点扩散函数。
10. 如权利要求9所述的方法,其特征在于,所述模拟的点扩散函数是至少部分地基于多元高斯分布模拟的。
11. 如权利要求8所述的方法,其特征在于,所述点扩散函数是基于通过利用所述超声系统对小的点对象成像而获取的测量来估计的。
12. 如权利要求11所述的方法,其特征在于,所述小的点对象小于被用于对所述小的点对象进行成像的超声波长。
13. 如权利要求12所述的方法,其特征在于,所述小的点对象是微气泡。
14. 如权利要求8所述的方法,其特征在于,识别所述微气泡的所述空间位置包括:

通过计算微气泡信号数据与所述超声系统的所述点扩散函数之间的所述二维归一化互相关产生互相关地图,所述互相关地图描绘所述微气泡信号数据与所述超声系统的所述点扩散函数之间的相关系数;

去除所述互相关地图中具有低于所选的阈值的相关系数的条目;以及基于保留在所述互相关地图中的所述相关系数的局部区域最大值来选择所述微气泡

的所述空间位置。

15. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述微气泡的所述空间位置是所述超声数据的每一个时间帧中的所述微气泡的中心位置。

16. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,隔离所述微气泡信号包括在处理所述微气泡信号数据以隔离所述微气泡信号之前,在空间上将所述微气泡信号数据内插到更精细的空间分辨率。

17. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,产生所述微血管图像包括作为时间的函数全局地跟踪所述微气泡,并基于对所述微气泡的该跟踪产生所述微血管图像。

18. 如权利要求17所述的方法,其特征在于,全局地跟踪所述微气泡包括执行在所述微气泡信号数据中的时间上连续的图像帧之间使微气泡配对的二部图最小距离配对。

19. 如权利要求18所述的方法,其特征在于,执行所述二部图最小距离配对包括:  
通过计算第一图像帧中每一个微气泡的所述空间位置与第二图像帧中每一个微气泡的所述空间位置之间的距离,产生距离地图;

基于血流速度的生理极限阈值化所述距离地图;以及  
最小化配对的微气泡的总距离。

20. 如权利要求19所述的方法,其特征在于,至少部分地基于部分分配算法来最小化配对的微气泡的总距离,所述部分分配算法基于最小配对距离将所述第一图像帧中的微气泡与所述第二图像帧中的微气泡配对。

21. 如权利要求17所述的方法,其特征在于,全局地跟踪所述微气泡包括基于优化的分配解决方案将时间上连续的图像帧中的微气泡配对,所述优化的分配解决方案将第一图像帧中的微气泡分配到第二图像帧中的微气泡。

22. 如权利要求21所述的方法,其特征在于,所述优化的分配解决方案被实现为Kuhn-Munkres算法。

23. 如权利要求17所述的方法,其特征在于,全局地跟踪所述微气泡包括将不同图像帧中的微气泡配对并对所配对的微气泡执行帧到帧持久性控制以便仔细检查微气泡配对。

24. 如权利要求23所述的方法,其特征在于,所述帧到帧持久性控制拒绝在所选数量的时间上连续的图像帧中没有成功配对的微气泡配对。

25. 如权利要求24所述的方法,其特征在于,所述所选数量的时间上连续的图像帧为至少两个时间上连续的图像帧。

26. 如权利要求24所述的方法,其特征在于,所述所选数量的时间上连续的图像帧为至少五个时间上连续的图像帧。

27. 如权利要求23所述的方法,其特征在于,所述微血管图像描绘了基于在所述所选数量的时间上连续的图像帧上跟踪微气泡计算的局部血流的测量。

28. 如权利要求1所述的方法,进一步包括处理所述微血管图像以恢复缺失的微血管数据。

29. 如权利要求28所述的方法,其特征在于,恢复所述缺失的微血管数据包括将空间低通滤波器应用到所述微血管图像。

30. 如权利要求28所述的方法,其特征在于,恢复所述缺失的微血管数据包括将非线性平均滤波器应用到所述微血管图像。

31. 如权利要求28所述的方法,其特征在于,恢复所述缺失的微血管数据包括将所述微血管图像输入到稀疏度促进信号估计。

32. 如权利要求31所述的方法,其特征在于,所述稀疏度促进信号估计包括最小化包括稀疏度促进项和数据保真度项的成本函数。

33. 如权利要求32所述的方法,其特征在于,所述稀疏度促进项是基于傅里叶变换、曲波变换、小波变换、或奇异值分解中的至少一个。

34. 如权利要求32所述的方法,其特征在于,所述稀疏度促进项是使用机器学习算法经验地学习的。

35. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述机器学习算法包括K-SVD算法。

36. 如权利要求32所述的方法,其特征在于,所述数据保真度项包括测量所输入的微血管图像和所述稀疏度促进信号估计的每一次迭代上的更新的微血管图像之间的差异。

37. 如权利要求32所述的方法,其特征在于,所述数据保真度项包括在估计的微气泡信号的情况下最大化观察所输入的微血管图像的概率。

38. 如权利要求37所述的方法,其特征在于,所述估计的微气泡信号基于泊松分布似然函数。

39. 如权利要求37所述的方法,其特征在于,所述估计的微气泡信号基于高斯分布似然函数。

40. 如权利要求32所述的方法,其特征在于,所述稀疏度促进信号估计被沿着特定的空间方向促进信号估计的约束而约束。

41. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述微血管图像包括描绘微气泡出现在感兴趣区域中的给定位置处的次数的积累的微气泡位置地图。

42. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述微血管图像描绘所述受试者体内的微血管的形态学测量,其中所述形态学测量包括血管密度或血管曲折度中的至少一个。

43. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述微血管图像描绘所述受试者体内的微血管的血液动力学测量,其中所述血液动力学测量包括血流速度、由血流速度导出的灌注指数、或横截面血流量速率中的至少一个。

44. 如权利要求1所述的方法,进一步包括在定位所述微气泡之前对所隔离的微气泡信号数据进行去噪。

45. 如权利要求44所述的方法,其特征在于,对所述微气泡信号数据进行去噪包括在时空域中对所述微气泡信号数据进行去噪。

46. 如权利要求45所述的方法,其特征在于,在所述时空域中对所述微气泡信号数据进行去噪包括将非局部均值滤波器应用到所述微气泡信号数据。

47. 如权利要求45所述的方法,其特征在于,在所述时空域中对所述微气泡信号数据进行去噪包括将高斯平滑滤波器应用到所述微气泡信号数据。

48. 如权利要求45所述的方法,其特征在于,在所述时空域中对所述微气泡信号数据进行去噪包括将中值滤波器应用到所述微气泡信号数据。

49. 如权利要求1所述的方法,进一步包括在隔离所述微气泡信号之前处理所述超声数据以去除组织运动,其中所述组织运动由换能器移动、所述受试者的心血管系统、或所述受试者的呼吸系统至少一个引起。

50. 如权利要求49所述的方法,其特征在于,处理所述超声数据以去除组织运动包括计算所述超声数据的一个时间帧和所述超声数据的参考帧之间的所述组织运动的测量,并基于所述组织运动的测量重新对准所述两个连续的超声数据的时间帧。

51. 如权利要求50所述的方法,其特征在于,基于以下中的至少一个计算所述组织运动的测量:基于图像强度的图像配准、基于图像特征的图像配准、基于频谱相位的图像配准方法、基于变换模型的图像配准、或基于超声斑点跟踪的方法。

52. 如权利要求50所述的方法,其特征在于,超声数据的所述参考帧是超声数据的第一帧。

53. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所提供的超声数据包括具有至少两个空间维度和至少一个时间维度的超声数据。

54. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所提供的超声数据包括从超声信号的线性分量和非线性分量二者获取的超声数据。

55. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,提供所述超声数据包括使用所述超声系统从受试者获取所述超声数据。

56. 如权利要求55所述的方法,其特征在于,获取所述超声数据包括在所述感兴趣的区域中应用调制微气泡浓度的微气泡浓度控制脉冲,以促进微气泡信号的隔离。

57. 如权利要求56所述的方法,其特征在于,使用包括以下各项的重复应用的成像脉冲序列获取所述超声数据:

应用所述微气泡浓度控制脉冲;

等待在其期间没有应用超声脉冲的等待时间;

在所述等待时间之后应用检测脉冲以获取所述超声数据。

58. 如权利要求57所述的方法,其特征在于,选择所述等待时间使得在获取所述超声数据之前由所述微气泡浓度控制脉冲生成的超声信号充分地衰减。

59. 如权利要求57所述的方法,其特征在于,在所述成像脉冲序列期间调节所述微气泡控制脉冲的功率,以最大化在所获取的超声数据中的隔离的微气泡信号的量。

60. 一种用于利用超声系统产生指示已经随时间被跟踪的微气泡的图像的方法,所述方法的步骤包括:

(a) 从受试者体内感兴趣的区域获取超声数据,当获取所述超声数据时所述感兴趣的区域中存在微气泡造影剂,所述超声数据具有至少一个空间维度和包括多个时间帧的至少一个时间维度;

(b) 通过处理所述超声数据以将微气泡信号与所述超声数据中的其他信号隔离,利用计算机系统生成微气泡信号数据;

(c) 通过处理所述微气泡信号数据以确定所述时间帧中的每一个中微气泡的空间位置,利用计算机系统在所生成微气泡信号数据中定位微气泡;

(d) 通过通过在连续的时间帧中将微气泡的空间位置配对来沿时间维度全局地跟踪所述微气泡的所述空间位置,产生被跟踪的微气泡数据;以及

基于所述被跟踪的微气泡数据产生图像。

61. 如权利要求60所述的方法,其特征在于,在连续的时间帧中将微气泡的空间位置配对包括执行二部图最小距离配对。

62. 如权利要求61所述的方法,其特征在于,执行所述二部图最小距离配对包括:  
通过计算第一时间帧中每一个微气泡的所述空间位置与第二时间帧中每一个微气泡的所述空间位置之间的距离来产生距离地图,所述第二时间帧与所述第一时间帧连续;  
基于血流速度的生理极限阈值化所述距离地图;以及  
最小化配对的微气泡的总距离。
63. 如权利要求60所述的方法,其特征在于,将不同的时间帧中的微气泡的空间位置配对包括确定优化的分配解决方案,所述优化的分配解决方案将第一时间帧中的微气泡分配到第二时间帧中的微气泡,所述第二时间帧与所述第一时间帧不同。
64. 如权利要求63所述的方法,其特征在于,所述优化的分配解决方案是基于Kuhn-Munkres算法确定的。
65. 如权利要求60所述的方法,进一步包括对所述被跟踪的微气泡数据执行帧到帧持久性控制以便仔细检查微气泡配对。
66. 如权利要求65所述的方法,其特征在于,所述帧到帧持久性控制拒绝在所选数量的时间上连续的时间帧中没有成功配对的微气泡配对。
67. 如权利要求66所述的方法,其特征在于,所述所选数量的时间上连续的时间帧为至少两个时间上连续的时间帧。
68. 如权利要求66所述的方法,其特征在于,所述所选数量的时间上连续的时间帧为至少五个时间上连续的时间帧。
69. 如权利要求60所述的方法,其特征在于,所述图像包括描绘微气泡出现在所述感兴趣的区域中的给定位置处的次数的积累的微气泡位置地图。
70. 如权利要求60所述的方法,其特征在于,所述图像包括所述感兴趣的区域中的微血管的形态学测量,其中所述形态学测量包括血管密度或血管曲折度中的至少一个。
71. 如权利要求60所述的方法,其特征在于,所述图像描绘所述感兴趣的区域中的微血管的血液动力学测量,其中所述血液动力学测量包括血流速度、由血流速度导出的灌注指数、或横截面血流量速率中的至少一个。
72. 一种用于利用超声系统产生描绘微气泡的图像的方法,所述方法的步骤包括:  
(a) 将描绘受试者体内感兴趣的区域中的微气泡的空间稀疏图像提供给计算机系统;  
(b) 将所述空间稀疏图像输入到包括至少一个稀疏度促进项和至少一个数据保真度项的稀疏度促进信号估计成本函数;  
(c) 通过最小化所述稀疏度促进信号估计成本函数以便估计在所述空间稀疏图像中未描绘的与微气泡相关联的信号,利用所述计算机系统产生更新的图像;  
(d) 存储所述更新的图像以供以后使用。
73. 如权利要求72所述的方法,其特征在于,所述稀疏度促进项是基于傅里叶变换、曲波变换、小波变换、或奇异值分解中的至少一个。
74. 如权利要求72所述的方法,其特征在于,所述稀疏度促进项是使用机器学习算法经验地学习的。
75. 如权利要求74所述的方法,其特征在于,所述机器学习算法包括K-SVD算法。
76. 如权利要求72所述的方法,其特征在于,所述数据保真度项包括测量所输入的微血管图像和所述稀疏度促进信号估计的每一次迭代上的更新的微血管图像之间的差异。

77. 如权利要求72所述的方法,其特征在于,所述数据保真度项包括在估计的微气泡信号的情况下最大化观察所输入的微血管图像的概率。

78. 如权利要求77所述的方法,其特征在于,所述估计的微气泡信号基于泊松分布似然函数。

79. 如权利要求77所述的方法,其特征在于,所述估计的微气泡信号基于高斯分布似然函数。

80. 如权利要求72所述的方法,其特征在于,所述稀疏度促进信号估计被沿着特定的空间方向促进信号估计的约束而约束。

## 用于微血管超分辨率超声成像的方法

### 关联申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2017年5月31日提交的题为“METHODS FOR SUPER-RESOLUTION ULTRASOUND IMAGING OF MICROVESSELS” (用于微血管超分辨率超声成像的方法) 的美国临时专利申请序列No.62/512,847的优先权,其全部内容通过引用合并于此。

### 背景技术

[0002] 超声造影微气泡在临床中通常被用于超声成像增强。微气泡的典型尺寸范围在1-5 $\mu\text{m}$ 之间,比超声的波长小得多,超声的波长通常在100-800 $\mu\text{m}$ 的数量级上。结果,单个微气泡作为模糊点源出现,其具有与超声波长相似的尺寸。而且,相距小于超声波长一半的微气泡无法被单独分辨,其结果被称为超声的衍射极限。

[0003] 打破成像系统衍射极限的一种常见方案是创建隔离的点源,这些点源彼此间隔至少是超声波长的一半,并且使用这些模糊点源的中心位置(例如,模糊点源的最大强度值处)以形成图像。然而,要实现这种基于定位的超分辨率成像以获取隔离的点源,仍然存在重大挑战。

[0004] 在超声成像中,最近提出了两种方法来应对这一挑战。第一种方法通过稀释微气泡溶液来促进微气泡隔离。第二种方法使用高帧频超声来监视微气泡的“闪烁”事件,这可以将单独的微气泡信号从大量微气泡中隔离。为了实现超分辨率成像并获取血液动力学测量结果,这两种方法都依赖于稳健的微气泡跟踪和积累技术来形成微血管图像。然而,微气泡跟踪和积累可能容易受到噪声和组织运动的影响。

[0005] 因此,仍然需要可以显著改善微气泡跟踪和积累的超分辨率处理方法。

### 发明内容

[0006] 本公开通过提供使用超声系统对微血管进行超分辨率成像的方法来解决上述缺点。利用超声系统从受试者体内感兴趣的区域获取的超声数据被提供给计算机系统,当获取该超声数据时,在该感兴趣的区域中存在微气泡造影剂。通过将超声数据中的微气泡信号与超声数据中的其他信号隔离,利用计算机系统生成微气泡信号数据。通过利用计算机系统处理微气泡信号数据以确定与微气泡信号数据中的微气泡相关联的空间位置来在微气泡信号数据中定位微气泡。至少部分地基于经定位的微气泡信号产生超分辨率微血管图像。

[0007] 本公开的另一方面在于提供用于利用超声系统产生指示已随时间被跟踪的微气泡的图像的方法。从受试者体内感兴趣的区域获取超声数据,当获取该超声数据时,在该感兴趣的区域中存在微气泡造影剂。超声数据具有至少一个空间维度和包括多个时间帧的至少一个时间维度。通过处理超声数据以将微气泡信号与超声数据中的其他信号隔离来利用计算机系统生成微气泡信号数据。通过处理微气泡信号数据以确定每个时间帧中微气泡的空间位置来利用计算机系统在微气泡信号数据中定位微气泡。通过在不同时间帧中对微气泡的空间位置进行配对来沿着时间维度全局地跟踪微气泡的空间位置,来生成被跟踪的微

气泡数据。基于该被跟踪的微气泡数据产生图像。

[0008] 本公开的另一方面在于提供用于利用超声系统产生描绘微气泡的图像的方法。将描绘受试者体内感兴趣的区域中的微气泡的空间稀疏图像提供给计算机系统。将空间稀疏图像输入到包括至少一个稀疏度促进 (sparsity-promoting) 项和至少一个数据保真度 (data-fidelity) 项的稀疏度促进信号估计成本函数。通过最小化稀疏度促进信号估计成本函数以估计在空间稀疏图像中未描绘的与微气泡相关联的信号, 利用计算机系统产生更新后的图像。存储该更新后的图像以供以后使用。

[0009] 本公开的前述以及其他的方面和优点将根据以下描述来呈现。在本说明书中, 参照在此构成其一部分的附图, 并且在附图中借助图示示出了优选实施例。然而, 该实施例并不一定表示本发明的全部范围, 并且因此参考权利要求书并在此用于解释本发明的范围。

### 附图说明

[0010] 图1是阐述用于利用超声系统产生微血管的超分辨率图像的示例方法的步骤的流程图。

[0011] 图2描绘了由于组织运动而在连续时间帧之间移动的微血管的示例。

[0012] 图3是阐述用于基于与超声系统的点扩散函数的互相关将微气泡信号隔离的示例方法的步骤的流程图。

[0013] 图4是在微气泡信号数据和被用于获取该微气泡信号数据的超声系统的点扩散函数之间计算的二维互相关地图的示例。

[0014] 图5是微气泡信号数据的示例, 该微气泡信号数据中已经基于图4的二维互相关地图拒绝了与微气泡不相关联的信号。

[0015] 图6是在图5的微气泡信号数据上识别的微气泡的中心位置的示例, 其中通过识别图4的二维互相关地图中的局部区域最大值来确定中心位置。

[0016] 图7描绘了使用局部窗口在多个时间帧内跟踪微气泡位置的示例, 在该局部窗口中当在同一局部窗口中存在其他微气泡时, 可能会出现错误。

[0017] 图8是示出了两个连续时间帧在感兴趣的区域中的微气泡位置的示例图。

[0018] 图9是阐述用于基于二部图和最小距离配对来对连续时间帧中的微气泡位置进行配对的示例性方法的步骤的流程图。

[0019] 图10是描绘在微气泡信号数据的连续时间帧中的成对微气泡位置之间的距离的距离地图的示例。

[0020] 图11是在基于血流的生理极限将距离地图阈值化之后的图10的距离地图的示例。

[0021] 图12是示出了两个连续时间帧在感兴趣的区域中的配对的微气泡位置的示例图。

[0022] 图13A是在实现持久性控制以去除伪微气泡信号之前的积累的微气泡地图的示例。

[0023] 图13B是在实现五个帧到帧的持久性控制以去除伪微气泡信号之后的图13A的积累的微气泡地图的示例。

[0024] 图14描绘了过滤微血管以“修补”或“填充”检测到的微气泡位置之间的空白区域的示例。

[0025] 图15描绘了微血管图像及其对应的4标度曲波 (curvelet) 变换表示的示例。

[0026] 图16描绘了使用稀疏度促进信号估计更新微血管图像之前(左)和之后(右)的微血管图像的示例。

[0027] 图17是包含微气泡控制脉冲接着是一系列检测脉冲的重复施加的示例图像序列。

[0028] 图18是可以实现本公开中描述的方法的示例超声系统的框图。

[0029] 图19是阐述最小化微气泡之间的配对距离的示例部分分配算法实现的步骤的流程图。

### 具体实施方式

[0030] 本文描述了用于受试者体内微血管的超分辨率超声成像的系统和方法。从已经注射微气泡造影剂的受试者体内感兴趣的区域获取超声数据。当微气泡穿过感兴趣的区域或以其他方式存在于感兴趣的区域中时获取超声数据。感兴趣的区域可以包括,例如,受试者体内的微血管或其他微脉管系统。如本公开描述的,通过隔离、定位、跟踪和积累超声数据中的微气泡,可以生成微血管的超分辨率图像。

[0031] 现在参考图1,示出了阐述用于使用超声系统以产生已经注射微气泡造影剂的受试者体内的微血管的超分辨率图像的示例方法的步骤的流程图。通常,超分辨率指的是相对于成像系统可获得的分辨率增强的分辨率。例如,超分辨率超声图像可以指的是具有比衍射极限更精细的分辨率的图像。

[0032] 如步骤102所指示,该方法包括向计算机系统提供超声数据。在一些实施例中,将超声数据提供给计算机系统可以包括从存储器或其他数据存储装置检索先前所获取的超声数据,该存储器或其他数据存储装置可以是计算机系统的一部分或与计算机系统分离。在一些其他实施例中,提供超声数据可以包括利用超声系统获取此类数据并将所获取的数据提供给计算机系统,该计算机系统可以是超声系统的一部分或与超声系统分离。

[0033] 超声数据可以是超声射频数据、超声同相正交(“IQ”)数据等。通常,超声数据包含一个或多个空间维度,该一个或多个空间维度可以包括横向维度、轴向维度、仰角维度及它们的组合。例如,超声数据可以包含两个空间维度,诸如横向维度和轴向维度。超声数据还可以包含时间维度,诸如慢时间的维度(即,沿其收集多个超声信号的时间方向)。

[0034] 在一些实施例中,以促进微气泡定位的方式获取超声数据,诸如通过使用稀释的微气泡溶液、“闪烁”微气泡事件的高帧率监视、或可以产生隔离的微气泡源的其他此类方法。

[0035] 如上所述,从已经注射微气泡造影剂的受试者获取超声数据。在一些实施例中,具有不同的共振超声频率的不同的微气泡(例如,具有不同尺寸的微气泡)可以被用于成像,使得通过选择特定超声频率(例如,在特定频率下发射或接收),仅所选微气泡的子组将被成像,从而形成包含隔离的微气泡源的超声数据。作为另一示例,可以使用具有足以使一定数量的微气泡破裂的能量的超声脉冲,其中,破裂的微气泡然后从微囊释放自由气泡并生成具有与完整微气泡不同的幅度的超声信号。这有效地创建了可被用于超分辨率成像的隔离的微气泡源。

[0036] 可以从超声波的线性和非线性分量二者获取微气泡信号。线性分量通常在所施加的超声波的基频上,而非线性分量可以在所施加的超声波的谐波频率上、在所施加的超声波的基频上、或者在两者上。例如,通过基于幅度调制的成像方法引入的非线性可以处于基

频。

[0037] 如步骤104所指示,超声数据被处理以去除组织运动。对于活体成像,可以存在由心血管(例如,来自动脉的心跳和搏动)和呼吸系统引起的换能器移动和组织运动。这些运动的幅度可以显著大于要解析的微血管的尺寸,因而使微血管图像明显模糊,并导致血流速度的测量不准确。因此,可以处理超声检测到的微气泡信号以去除这些组织运动。

[0038] 作为一个示例,可以处理超声数据以重新对准来自相同微血管位置的空间错误配准的微气泡信号。例如,如图2所示,由于诸如呼吸之类的生理运动,组织202被移动到不同的组织位置204,并且目标微血管206被移动到不同的微血管位置208。如果不解决,这种错误配准(即,移动)将导致微气泡的积累和跟踪错误。

[0039] 为了校正由组织运动导致的错误配准,可以使用图像配准和组织运动补偿方法。例如,基于图像强度的图像配准方法(诸如仿射变换)可以被用于将错误配准的图像平移、旋转、缩放、和剪切回原始位置。可以使用的其他图像配准方法包括基于图像特征的图像配准、基于频谱相位的图像配准方法、基于变换模型的图像配准等。作为另一个示例,基于超声斑点跟踪的方法(诸如二维归一化互相关)可以被用于估计参考信号与移动的组织与微血管信号之间的移动向量。然后,可以通过基于所估计的移动向量反转移动来重新对准信号。作为又一个示例,可以在参考图像和移动的图像之间估计二维相移地图,然后该二维相移地图可以被应用到傅里叶域的移动的图像,随后被傅里叶逆变换以校正移动。作为一个非限制性示例,在超声微气泡信号的每一帧和微气泡信号的参考帧(例如,成像序列的第一帧)之间执行微气泡信号配准过程。由于超声数据的高帧速率采集,通常可以将估计的组织运动假定为沿时间方向平滑,而没有尖锐的峰值,否则这些尖锐的峰值将指示生理上现实的快速组织移动。这种组织运动的特性可以被用于抑制组织运动估计的错误峰值,并因此最小化错误配准。

[0040] 再次参考图1,在从超声数据中去除组织运动后,微气泡信号在超声数据中被隔离,如步骤106所指示。通常,隔离微气泡信号包括从背景信号(诸如组织信号和来自在采集帧之间没有变化的无变化微气泡(例如,当微气泡在帧之间没有移动时)的信号)中隔离微气泡信号。在一些实施例中,可以使用帧到帧信号减法、沿信号的时间方向的高通滤波、基于奇异值分解(“SVD”)的滤波等来隔离微气泡信号。

[0041] 作为一个示例,可以使用时间高通滤波来隔离微气泡信号。在这些实现中,可以使用低于隔离的微气泡信号的时间频率但高于背景信号的时间频率的截止频率来过滤超声数据以隔离微气泡信号。

[0042] 作为另一个示例,可以使用基于SVD的滤波,在该滤波中可以使用奇异值截止来从隔离的移动微气泡信号(通常被投影到中到高阶(intermediate-to-high-order)奇异值)分离背景信号(例如,组织信号和非移动微气泡信号,这些信号通常被投影到低阶奇异值)。作为一个示例,共同未决的PCT申请No. PCT/US2017/016190中描述的逐块(block-wise)自适应SVD滤波器(其全部内容通过引用合并于此)可被用于实现基于SVD的滤波以提取微气泡信号。作为另一个示例,共同未决的美国临时专利申请No. 62/454,213中描述的加速的SVD滤波器(其全部内容通过引用合并于此)可被用于实现基于SVD的滤波以提取微气泡信号。

[0043] 可选地,然后可以对隔离的微气泡信号进行去噪,如步骤108所指示。本公开描述

的微气泡超分辨率成像技术至少部分地基于定位微气泡的中心位置。这样,去除微气泡信号的每一帧中的噪声可以帮助更准确地定位和跟踪微气泡。

[0044] 通常,噪声具有与微气泡信号相似的特征,并且当噪声在组织的较深区域变得更强而微气泡信号变得更弱时,将二者区分开可能是一个挑战。结果,噪声信号可以被错误地标记为微气泡信号,从而导致不准确的微气泡跟踪和积累。

[0045] 作为一个示例,可以使用基于强度的阈值化方法实现去噪。当可以假定微气泡信号比背景噪声信号更强时,此类方法会更加准确。例如,通过抑制具有小于所选值的强度值的像素(例如,相对于当前视场中的最大强度值为-30dB),可以抑制显著量的背景噪声。然而,这些方法在微气泡信号与噪声相似的区域(例如,组织的深区域)中可能不那么准确。而且,必须仔细选择阈值,以避免错误地拒绝微气泡信号或保留太多噪声。

[0046] 作为另一个示例,可以至少部分地基于包含在微气泡信号中的时空信息来对微气泡信号进行去噪。由于微气泡随血流移动,微气泡移动是可以在多个采集帧中被连续跟踪的确定性事件,而噪声事件是随机的,并且在多个采集帧中不会示出任何类似轨迹的特征。可以在时空域中利用微气泡和噪声之间的这些差异来进行稳健的噪声抑制。作为示例,可以将非局部均值(“NLM”)去噪滤波器应用到原始的、有噪声的微气泡数据。

[0047] 上文描述的时空去噪滤波器的另一个优点是,因为是在时空域中执行去噪的,所以基础微气泡信号几乎没有空间模糊。还可以在时空域中使用其他去噪方法(例如,卷积高斯平滑、高斯谱切趾、小波阈值化、或迭代总变化(“TV”)最小化)以实现类似的去噪效果。在一些实现中,轴向-时间微气泡信号数据可以被用于去噪,而在其他实现中,横向-时间数据或完整的轴向-横向-时间3D数据也可以被用于去噪。

[0048] 在对微气泡信号数据进行去噪之后,在经去噪的微气泡信号数据中定位微气泡,如步骤110所指示。通常,该过程包括识别微气泡信号数据的每个时间帧中微气泡所位于的位置。例如,定位每个隔离的微气泡信号的中心位置使得可以随时间跟踪微气泡的移动。经定位的微气泡的中心位置还可以被用于构造超分辨率微血管图像以及跟踪微气泡的移动以计算血液动力学测量,诸如血流速度。

[0049] 在一些实现中,可以使用去模糊和去卷积方法(诸如CLEAN算法、基于稀疏度或基于熵的迭代回归方法、盲去卷积方法等)在经去噪的微气泡信号数据中定位微气泡。

[0050] 在一些其他实现中,可以基于基于二维归一化互相关的方法定位微气泡,该方法集中于检测具有与被用于获取微气泡信号数据的超声系统的点扩散函数(“PSF”)良好的相关性的结构。现在参考图3,示出了阐述此类方法的一个非限制性示例的步骤的流程图。该方法包括将与超声系统相关联的PSF提供给计算机系统,诸如被用于在微气泡信号数据中定位微气泡的计算机系统,如步骤302所指示。提供PSF可以包括从存储器或其他存储装置检索先前所计算的或所估计的PSF,或可以包括按所需计算或估计PSF。

[0051] 在一个示例中,可以从模拟中获取PSF。例如,可以基于多元高斯分布来模拟PSF。此类分布是有用的,因为它可以解释通常比轴向分辨率粗化的超声横向分辨率;然而,其他分布也可以被用于模拟PSF。

[0052] 作为另一个示例,可以从非常小的点对象(诸如比超声波长小得多的对象)的实验测量中获取PSF。例如,来自微气泡的测量信号可以被用作超声系统的PSF的近似值。

[0053] 为了提高微气泡定位的准确性,可以将原始微气泡信号数据可选地内插到更精细

的数据网格,如步骤304所指示。作为示例,可以在空间上将微气泡信号数据内插所选量,诸如到原始的空间分辨率的十倍。

[0054] 在微气泡信号数据(无论是否内插到更精细的数据网格)和所提供的超声系统PSF之间计算二维归一化互相关,如步骤306所指示。该步骤的结果为2D归一化互相关系数地图,图4中示出了其示例。在检测到的微气泡信号和超声系统PSF之间有更好的相关性的区域,归一化互相关系数将更高。

[0055] 通过选择互相关截止阈值,如步骤308所指示,可以如步骤310所指示拒绝与微气泡不相关联的特征以保留与微气泡相关联的信号。图5中示出了微气泡信号数据的示例,在该微气泡信号数据中,已经使用该方法拒绝与微气泡不相关联的信号。

[0056] 然后可以估计每个微气泡的中心位置,如步骤312所指示。在一些实现中,通过识别阈值化的互相关系数地图的局部区域最大值可以估计中心位置。在一些其他实现中,通过对互相关地图进行曲线拟合以寻找局部最大值位置,可以估计中心位置。图6中示出了定位的示例输出,其中十字指示所估计的微气泡的中心位置。在微气泡数据的每一帧上进行定位过程,直到所有微气泡事件被识别并被定位。

[0057] 再次参考图1,在微气泡被定位之后,微气泡的位置被积累和被跟踪,如步骤112所指示。除了在产生超分辨率微血管图像和血管动力学测量是有用的,微气泡跟踪过程还可以为微气泡定位步骤提供质量控制步骤。例如,通过去除在一定量时间内无法被跟踪的经定位的微气泡,微气泡跟踪可以被用于拒绝来自噪声或不可靠的微气泡信号的错误的微气泡定位。

[0058] 作为一个示例,通过局部地跟踪单个微气泡的移动,可以实现微气泡跟踪。如图7所示,该局部跟踪方法通常使用局部窗口702跟踪单个微气泡随时间的移动。作为一个示例,二维互相关可以被用于跟踪微气泡随时间的移动。在帧 $n+1$ 、 $n+2$ 、 $n+3$ 和 $n+4$ 中跟踪帧 $n$  704中原来的微气泡信号,如虚线圆706所指示。真实的微气泡移动轨迹由708指示。

[0059] 该基于局部窗口跟踪方法的一个缺点是它易受可能发生在同一局部跟踪窗口702中的其他微气泡事件的影响。例如,在帧 $n+2$ 和 $n+3$ 中另一个微气泡710可以出现在同一局部跟踪窗口702中。在一些情况下,微气泡跟踪可以是跟踪该第二微气泡708,这可能导致由712指示的不正确的微气泡移动轨迹。结果,在局部跟踪方法的情况下,通常建立可以考虑所有可能的情况(例如,气泡产生、气泡死亡、新的气泡出现、气泡轨迹合并、气泡轨迹分裂)的复杂的规则和模型以稳健地跟踪微气泡。但是,由于需要单独地跟踪的大量的微气泡,这些规则的计算成本可能会过高。

[0060] 因此,在本公开中描述的方法的一些实施例中,实现全局微气泡跟踪方法。作为示例,全局跟踪方法可以至少部分地基于二部图和最小距离微气泡配对。为了说明性的目的,图8示出了两个连续帧(即,帧 $n$ 和帧 $n+1$ )的经定位微气泡中心位置的示例。本公开中描述的二部图和最小距离配对基于以下原理:在帧 $n$ 中的每个真实的微气泡信号将在帧 $n+1$ 中具有一个并且仅一个配对的微气泡信号,反之亦然,并且所有配对的微气泡之间的总距离应当最小。因此,该方法基于以下假设:帧 $n$ 中的同一微气泡将在帧 $n+1$ 中出现的最可能的位置是最接近该微气泡曾在帧 $n$ 中的地方的位置。

[0061] 现在参考图9,示出了阐述用于基于二部图和最小距离配对跟踪微气泡的示例方法的步骤的流程图。该方法包括计算第一帧中的所有微气泡与第二帧中的所有微气泡之间

的距离,如步骤902所指示。作为一个示例,第一帧和第二帧可以是时间上连续的帧(例如,帧 $n$ 和帧 $n+1$ )。在一些其他示例中,第一帧和第二帧不需要在时间上连续,但可以是不同的时间帧。结果,可以计算距离地图,诸如图10中示出的示例距离地图。在该示例距离地图中, $x$ -轴是帧 $n+1$ 中的所有微气泡的微气泡索引数, $y$ -轴是帧 $n$ 中所有微气泡的微气泡索引数,且距离地图中每个像素的值(由色标尺指示)是以像素数为单位的距离。

[0062] 接下来,拒绝超出血流速度的生理极限的微气泡之间的距离,如步骤904所指示。例如,微气泡不能在两帧之间的时间间隔内移动一定距离,因为指示微气泡移动的血流不能超过一定速度。作为一个示例,可以使用100cm/s的血流极限。将这个限制应用到图10中的距离地图可以得到图11中所示的地图,其中可以看到只有小部分的原始距离计算剩下,该小部分通常位于距离矩阵对角线周围。

[0063] 然后最小化所有配对的微气泡的总距离,如步骤906所指示。例如,最小化问题可以基于阈值化距离地图(诸如图11中所示的地图)中的配对距离。作为一个非限制性示例,可以使用部分分配算法来基于最小配对距离对微气泡进行配对。图19示出了出于该目的实现的部分分配算法的示例。部分分配算法实现背后的基本原理是每个微气泡将找到配对的微气泡,在这两个微气泡的所有其他配对选项当中,它们之间的距离必须互为最小。例如,如果帧 $n$ 中的微气泡A与帧 $n+1$ 中的微气泡B配对,则A和B之间的距离必须在微气泡A与帧 $n+1$ 中的所有微气泡的所有配对距离当中最小,并且在微气泡B与帧 $n$ 中的所有微气泡的所有配对距离当中也最小。如果微气泡不能配对,则将该微气泡信号从未来的考虑(即,部分分配)中去除。在配对过程中,还可以记录微气泡移动距离和方向以供后续血液动力学测量,诸如血流速度。二部图和最小距离配对策略比局部跟踪方法更准确且计算效率更高,因为配对过程使用视场中所有微气泡的信息,并且配对过程可以在简单的二维矩阵(诸如图11中所示的地图)上进行操作。

[0064] 作为另一个示例,通过将帧 $n$ 中的微气泡分配到帧 $n+1$ 中的微气泡,或将帧 $n+1$ 中的微气泡分配到帧 $n$ 中的微气泡,配对过程还可以实现为分配问题。作为该类型的实现的一个示例,可以使用经典的匈牙利算法(Hungarian algorithm)(又称为Kuhn-Munkres算法)以得到分配解决方案。

[0065] 图12示出了应用到来自图8的经定位的微气泡信号的二部图全局微气泡配对结果的一个示例。配对之后,来自图8的许多微气泡信号被拒绝,因为它们不能被配对。由箭头的长度和方向分别指示在配对过程中获取的微气泡移动距离和方向。

[0066] 在二部图最小距离或其他配对过程之后,可以使用帧到帧配对持久性控制方法以进一步仔细检查微气泡配对和跟踪结果。例如,可以假定同一微气泡应当在至少两个或更多个连续帧中成功配对才能被算作可靠的微气泡信号。不能满足该持久性控制标准的微气泡信号将会被拒绝。

[0067] 图13A和13B示出了五个帧到帧持久性控制(即,同一微气泡必须在至少五个连续帧中被配对)的示例结果。图13A指示持久性控制之前的积累的超分辨率微血管图像,图13B示出了持久性控制之后的结果。在图13B中可以看出持久性控制方法拒绝了许多噪声信号,尤其是在组织的较深区域中,此处噪声较高。

[0068] 持久性控制的使用还可以促进更稳健的基于微气泡跟踪的血流速度估计。例如,在持久性控制之后,任何给定的微气泡可以在 $n$ 个连续帧中成功配对,其中 $n>2$ 是持久性控

制的级别。通过每一对连续帧之间的移动距离和时间间隔可以估计局部血流速度和方向，从而得出每个持久性控制帧之间的血流速度测量。可以组合这些单独的测量值以得到局部血流速度的更可靠的估计。例如，可以对分段血流速度测量求平均以获取微血管的均值血流速度，接着将该血流速度值分配到微气泡已经行进通过的所有像素。可替代地，只有血流速度值可以被分配到微气泡实际所位于的位置，这将导致微血管血流速度的更稀疏的表示。如下文将描述的，然后可以处理该稀疏血流速度地图以提供更连续的微血管图像。

[0069] 再次参考图1，在已经在微气泡信号数据中定位和跟踪微气泡之后，基于定位和跟踪结果产生一个或多个微血管图像，如步骤114所指示。作为一个示例，微血管图像可以包括遍及所有采集帧的积累的微气泡位置地图。作为另一个示例，微血管图像可以包括具有分配到检测到微气泡的所有位置的血液速度值的血流速度地图。

[0070] 积累的微气泡位置地图描绘了微气泡出现在某个位置的次数。通常，在给定的时间间隔内较大的血管有更多的微气泡流过，因此，它们会比较小的血管显得更亮，较小的血管在相同的时间间隔内有更少的微气泡流过。实际上，当由于生理运动效应和微气泡剂量限制而将更有限的时间间隔用于活体成像时，所得的微气泡位置图可能在空间上稀疏。

[0071] 在当微血管图像（例如，微气泡位置地图、血流地图）在空间上稀疏时的此类情况下，可以对图像进行处理以恢复数据，如步骤116所指示。作为一个示例，二维空间低通滤波器（例如，2D高斯平滑滤波器）可以被用于“填充”或“修补”检测到的微气泡位置之间的空白区域。图14示出了在稀疏的微气泡位置地图上使用2D高斯平滑滤波器的示例。滤波之后，更好地连接了稀疏的微血管像素，这使得更容易解释微血管结构。诸如基于像素强度的中值滤波器或加权平均滤波器之类的其他空间滤波器也可以被用于获取类似的结果。

[0072] 这些基于局部平滑滤波器的“填充”方法的一个潜在的缺点是可能模糊最终的微血管图像。这些平滑滤波器不考虑血管的形态结构或微气泡数据的基础统计信息。因此，可能难以在不模糊微血管结构的情况下恢复微血管数据。

[0073] 因此，在本公开描述的方法的一些实施例中，稀疏度促进信号估计方法被用于处理微血管位置数据。在该方法中，微血管数据（即，稀疏的微气泡位置地图）被视为原始数据的损坏版本（缺少数据样本）。可以初始化为成本函数最小化问题，其中成本函数包括稀疏度促进项和数据保真度项。该数据恢复问题的基础原理是，理想的微血管图像将同时显示稀疏度（本征地，或在一些变换域中），并且当通过正向系统变换时，应当紧密地反映测量的数据集。可以使用多种图像处理变换方法（包括小波变换、曲波变换、傅立叶变换和奇异值分解）稀疏地表示微血管图像，并且因此稀疏度促进项可以包括这些操作或以其他方式基于这些操作。该稀疏度促进项还可以使用机器学习算法（诸如K-SVD算法）进行学习。数据保真度项可以是恢复的数据与原始的数据之间的简单差异测量，或是旨在最大化所估计的信号产生所观察的数据集的概率的统计动机项（例如，似然函数，诸如基于泊松分布的似然性或基于高斯分布的似然性）。

[0074] 因此，作为一个示例，基于曲波的稀疏度促进项和基于泊松分布的统计数据保真度项可以被用于实现稳健的微血管数据恢复。在该示例中，对于数据保真度项，试图在所估计的微血管图像的情况下最大化观察实际检测到的微血管图像的概率。对于检测到的微血管数据样本 $y_i$ 和恢复的微血管数据样本 $x_i$ 的泊松概率分布，则概率 $P(x; y)$ （即当平均恢复的数据样本为 $x$ 时准确地看到检测到的 $y$ 数据样本的概率）由下式给出：

$$P(y; x) = \prod_i \frac{x_i^{y_i}}{y_i!} e^{-x_i} \quad (1);$$

[0075] 其中,  $i$  是微血管数据的像素索引或局部块索引。最大化等式 (1) 中的概率项可以被视为最小化下式:

$$-\ln(P(x; y)) = -y^T \ln(x) + 1^T x + C \quad (2);$$

[0076] 其中,  $C$  是从优化角度来看通常不相关的常数项。然后, 用于该微血管数据恢复问题的成本函数  $J(u)$  可以被初始化为例如, 分析类型的正则回归:

$$\arg \min_u J(u) = \lambda \|\Phi u\|_1 + 1^T u - y^T \ln(u) \quad (3);$$

[0077] 其中,  $\Phi$  是曲波变换,  $v$  是曲波系数。曲波变换将原始的微血管数据分解成表示微血管结构的不同方向和尺寸的不同尺度的曲波系数。例如, 如图15所示, 微血管结构图像1502的4阶曲波变换给出了曲波系数图1504。曲波系数图1504的内部部分1506表示具有较低空间频率的较大微血管结构, 而曲波系数图1504的外部部分1508表示具有较高空间频率的较小微血管结构。例如, 从中心部分1506到外部部分1508的方向, 曲波系数表示越来越小的微血管结构。曲波系数图1504的不同象限表示在不同方向上生长的微血管结构。例如, 区域1510表示具有横向生长方向的微血管结构, 区域1512表示具有轴向生长方向的微血管结构。

[0078] 再次参考等式 (3) 的最小化问题, 等式右侧的第一项是稀疏度促进项, 第二项和第三项是数据保真度项。最小化成本函数的目标是实现最佳数据恢复。作为一个示例, 可以使用乘数的交替方向方法 (“ADMM”) 技术来求解等式 (3)。利用该方法, 首先将等式 (3) 重铸为功能上等价的约束优化问题,

$$\arg \min_{u, v} J(u, v) = \lambda \|v\|_1 + 1^T u - y^T \ln(u) \text{ 从而使得 } v = \Phi u \quad (4)。$$

[0079] 随后, 构造等式 (4) 的对应的 (例如, 缩放的对偶形式) 扩增拉格朗日函数, 其由下式给出:

$$L(u, v, \xi) = \lambda \|v\|_1 + 1^T u - y^T \ln(u) + \frac{\mu}{2} \|v - \Phi u - \xi\|_2^2 \quad (5)。$$

[0080] 为了求解等式 (4), 可以确定等式 (5) 的鞍点, 作为一个示例, 其可以通过执行以下高斯-塞德尔 (Gauss-Seidel) 迭代直到收敛来有效地实现:

$$\begin{aligned} u_{k+1} &= \arg \min_u L(u, v_k, \xi_k) \\ v_{k+1} &= \arg \min_v L(u_{k+1}, v, \xi_k) \end{aligned}$$

$$\xi_{k+1} = \xi_k - (v_{k+1} - \Phi u_{k+1}) \quad (6)。$$

[0081] 对于第一项最小化项,  $L$  的导数 (相对于每个像素或具有像素集合的小局部块) 是关于  $u$  求导的并被强制为零:

$$\left[ \frac{\partial L}{\partial u} \right]_i = 1 - \frac{y_i}{u_i} + \mu \Phi^* (\Phi u_i - (v - \xi))_i = 0 \quad (7)。$$

[0082] 对于频率缠绕曲波变换,  $\Phi^* \Phi = I$  (即, 伴随和逆曲波运算是等效的), 等式 (7) 可

以产生,

$$\mu u_i^2 - (\mu \Phi^*(v - \xi)_i - 1)u_i - y_i = 0 \quad (8);$$

[0083] 并且因此,

$$u_{i,k+1} = \frac{\mu \Phi^*(v_k - \xi_k) - 1 + \sqrt{(\mu \Phi^*(v_k - \xi_k) - 1)^2 + 4\mu y}}{2\mu} \quad (9)。$$

[0084] 对于第二项最小化,可以使用曲波系数的软阈值化,

$$v_{k+1} = T_{\lambda/\mu} \{ \Phi u_{k+1} + \xi_k \} \quad (10)。$$

[0085] 将等式(9)和(10)代入等式(6)中产生以下三个迭代步骤:

$$u_{k+1} = u_{i,k+1} = \frac{\mu \Phi^*(v_k - \xi_k) - 1 + \sqrt{(\mu \Phi^*(v_k - \xi_k) - 1)^2 + 4\mu y}}{2\mu}$$

$$v_{k+1} = T_{\lambda/\mu} \{ \Phi u_{k+1} + \xi_k \}$$

$$\xi_{k+1} = \xi_k - (v_{k+1} - \Phi u_{k+1}) \quad (11)。$$

[0086] 图16示出了初始的微血管图像1602和已经利用上文描述的数据恢复技术处理的微血管图像1604的示例。可以看出,该数据恢复方法稳健地恢复缺失微血管数据的位置,而不会模糊微血管结构。在一些实现中,可以通过对曲波系数软阈值化步骤应用约束来进一步改善数据恢复结果。例如,在图16中示出的示例中,微血管结构的大部分正沿着顶部到底部方向生长。因此,可以保留更多的促进顶部到底部的微血管结构方向的曲波系数(例如,图15中与区域1512相关联的系数等),并且可以拒绝更多的与其他微血管结构方向相对应的曲波系数。

[0087] 再次参考图1,在处理之后,微血管图像可以被显示给用户或被存储以供以后使用,诸如以供后来分析,如步骤118所指示。在一些实现中,可以从微血管图像估计微血管形态学测量(例如,血管密度和血管曲折度)。作为另一个示例,可以从微血管图像估计微血管血液动力学测量(例如,血流速度和血流量)。例如,微血管图像可以与目标组织的B模式图像叠加或并排呈现。可替代地,具有颜色编码流向的微血管血流速度图像也可以与目标组织的B模式图像叠加或并排呈现。在此类实现中,可以使用多流向色相来指示多于两个的流向。

[0088] 可以通过选择微血管图像上的感兴趣的区域计算血管密度,其中可以通过血管信号的总面积(或3D成像中的总体积)除以感兴趣的区域的总面积(或体积)计算血管密度。可以通过诸如距离度量之类的方法测量血管曲折度,该距离度量提供了由血管曲线端点之间的线性距离归一化的血管实际路径长度的比率。可以将整个感兴趣的区域中的微血管血流速度进行平均以表示灌注指数,或者可以由感兴趣的区域内的微血管的总横截面积对血流速度进行积分,以导出可以表示灌注指数的横截面血流量速率,或来自所有微血管的血流速度可被用于生成直方图(例如,x轴表示血流速度,y轴表示具有在每个x轴面元中的一定的血流速度的像素的总数)以表示灌注指数。

[0089] 超分辨率微血管图像还可以被显示为动态视频剪辑,这些视频剪辑示出了动态微气泡移动,以呈现特定的微脉管系统的灌注过程。可以使用此类方法随时间监视提供灌注信息的微气泡的移动。显示动态视频剪辑的另一个方面是为了使用不同数量的微气泡图像

帧以积累可动态地显示的不同级别的微血管详细信息。例如,积累的帧越多,在一定时刻可以看到的微气泡移动轨迹就越多。高帧积累可以被用于可视化流量较慢的血管,而低帧积累可以被用于可视化流量较快的血管。因此,通过选择性地选择要积累用于显示的帧的数量,可以描绘不同的血流速度并将其显示给用户。

[0090] 除了上文描述的用于隔离微气泡信号的方法,可以实现微气泡控制脉冲以调制在特定的微脉管系统中的微气泡,使得可以更容易获取隔离的微气泡信号。作为示例,微气泡控制脉冲可以实现较高的发射功率超声脉冲(例如,机械指数 $>1.0$ )以局部地或全局地破坏微气泡以减少微气泡的数量,因而增加观察隔离的微气泡信号的机会。

[0091] 微气泡控制脉冲可以包括一系列聚焦的超声波束,这些聚焦的超声波束在视场内的经定位的或任意位置处发射,该位置可以由用户设置。作为一个示例,可以使用瞄准一定焦深的一系列聚焦的超声波束。作为另一个示例,可以使用两个系列的聚焦的超声波束,其中每一系列的聚焦的超声波束瞄准两个不同的焦深中的一个。微气泡浓度控制脉冲还可以包括未聚焦的超声波束,只要未聚焦的超声波束具有足够的能量来调制微气泡。

[0092] 如图17所示,可以将微气泡控制脉冲1702插入到检测脉冲1704中以连续地调制微气泡。可以就在微气泡控制脉冲1702之后插入等待时间(例如,几百微秒),以使由微气泡控制脉冲1702生成的超声信号衰减。可以在微气泡信号采集期间调节微气泡控制脉冲1702的功率,以最大化隔离的微气泡信号的量。例如,对于较深的微血管或对于肥胖患者,可以增加微气泡控制脉冲1702的功率。紧接在微气泡控制脉冲1702之前和之后的检测到的信号也可以被用于评估微气泡破坏或其他调制的功效。对于在微气泡控制脉冲1702之后具有微气泡信号耗尽的微血管,可以设置计时器以记录第一微气泡信号到达该微血管的时间,这可以在给定的微气泡浓度下提供灌注速度估计。微气泡控制脉冲1702也可以在诸如肝脏之类的组织中有用,其中微气泡信号可以通过缓慢流动的微脉管系统容易地饱和。

[0093] 图18示出了可以实现本公开中描述的方法的超声系统1800的示例。超声系统1800包括换能器阵列1802,该换能器阵列1802包括多个单独驱动的换能器元件1804。换能器阵列1802可以包括任何合适的超声换能器阵列,包括线性阵列、弯曲阵列、相控阵列等。

[0094] 当由发射器1806激励时,每一个换能器元件1802产生超声能量猝发。从被研究的对象或受试者反射回换能器阵列1802的超声能量(例如,回声)被每一个换能器元件1804转换为电气信号(例如,回声信号),并且通过一组开关1810可以单独应用到接收器1808。发射器1806、接收器1808和开关1810在控制器1812的控制下操作,控制器1812可以包括一个或多个处理器。作为一个示例,控制器1812可以包括计算机系统。

[0095] 发射器1806可以发射未聚焦的或聚焦的超声波。在一些配置中,发射器1806还可以被编程为发射发散波、球面波、柱面波、平面波或它们的组合。此外,发射器1806可以被编程为发射空间编码或时间编码的脉冲。

[0096] 接收器1808可以被编程为实现手头成像任务的合适的检测序列。在一些实施例中,检测序列可以包括逐行扫描、复合平面波成像、合成孔径成像和复合发散束成像中的一个或多个。

[0097] 因此,在一些配置中,发射器1806和接收器1808可以被编程以实现高帧速率。例如,可以实现与至少100Hz的采集脉冲重复频率(“PRF”)相关联的帧速率。在一些配置中,超声系统1800可以在时间方向上对至少一百个回声信号的集合进行采样和存储。

[0098] 使用本公开中描述的或本领域中以其他方式已知的技术,控制器1812可以被编程以设计成像序列。在一些实施例中,控制器1812接收定义在成像序列的设计中使用的各种因素的用户输入。

[0099] 可以通过将开关1810设置到它们的发射位置来执行扫描,因而引导发射器1806瞬间地接通以根据设计的成像序列在单个发射事件期间激励每一个换能器元件1804。然后,可以将开关1810设置到它们的接收位置,并且测量由换能器元件1804响应于一个或多个检测到的回声产生的后续回声信号并将其应用到接收器1808。来自换能器元件1804的单独的回声信号可以在接收器1808中组合以产生单个回波信号。由回声信号产生的图像可以被显示在显示系统1814上。

[0100] 在一些实施例中,接收器1808可以包括处理单元以处理回声信号或从回声信号生成的图像,该处理单元可以由硬件处理器和存储器来实现。作为示例,此类处理单元可以使用本公开描述的方法隔离微气泡信号以产生微气泡信号数据、在微气泡信号数据中定位微气泡、在时间帧中跟踪微气泡位置、积累微气泡位置、以及产生微血管图像。

[0101] 本公开已经描述了一个或多个优选实施例,并且应当理解的是,除明确陈述的以外,许多等同、替换、变型、和修改都是可能的并且在本发明的范围之内。

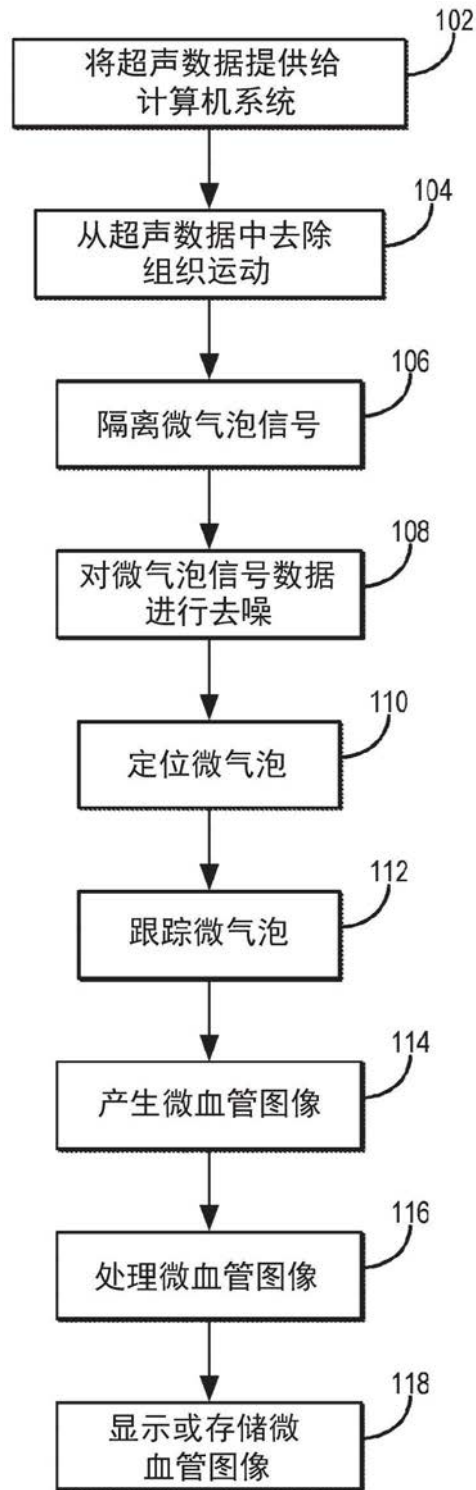


图1

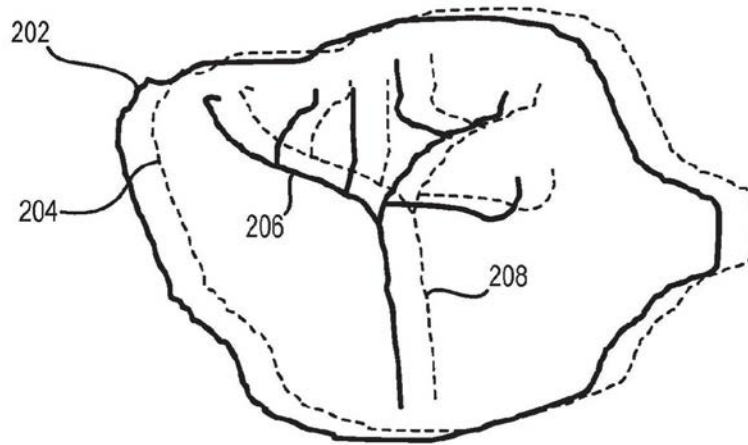


图2

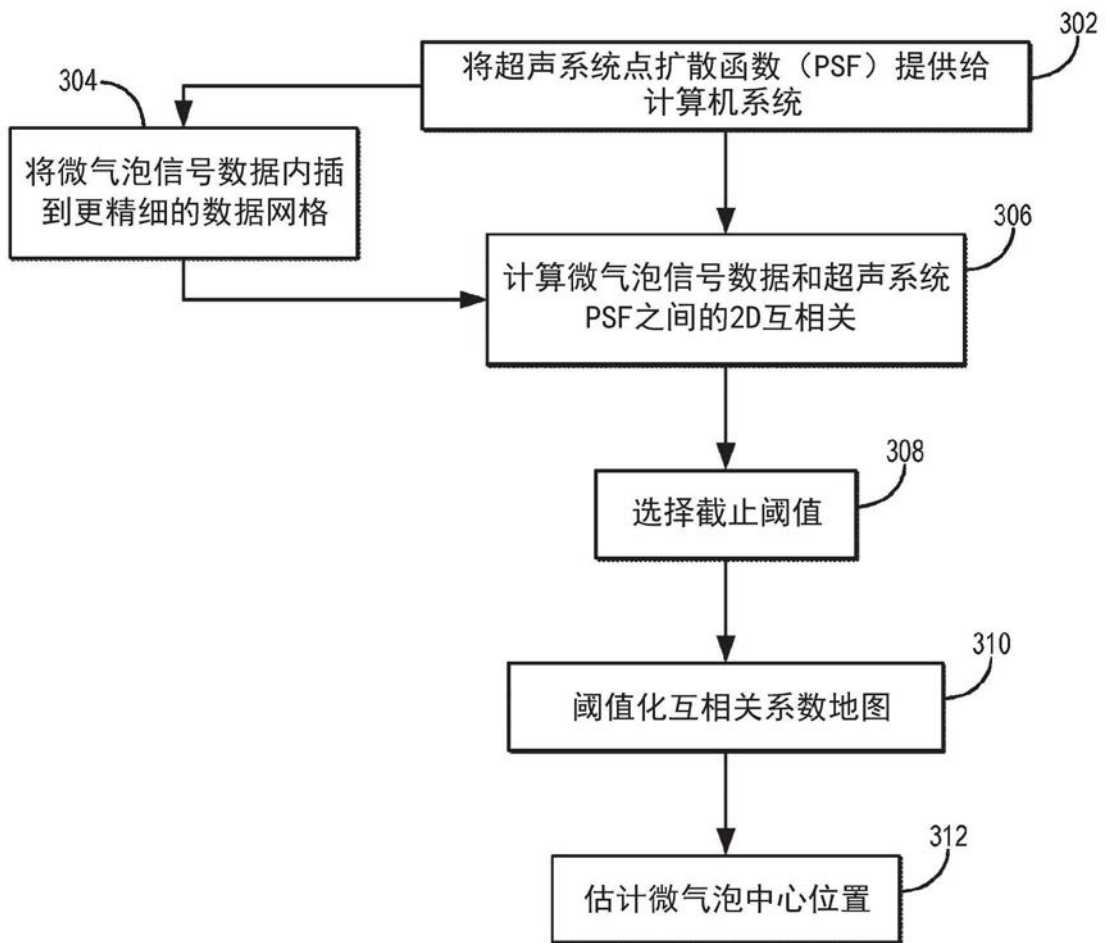


图3

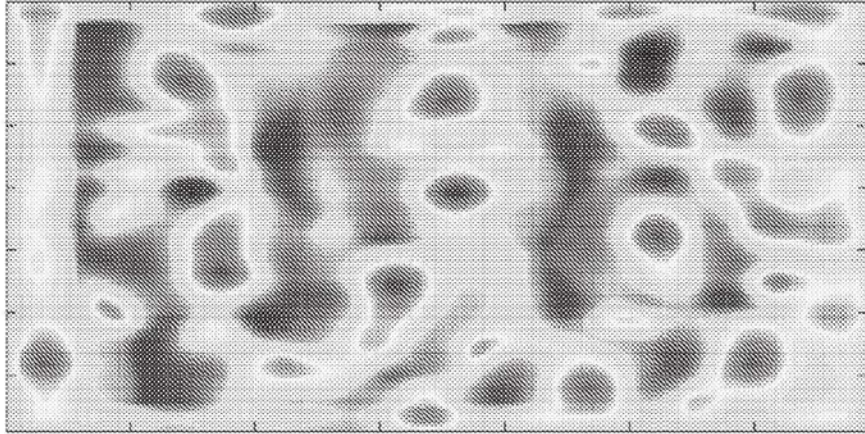


图4

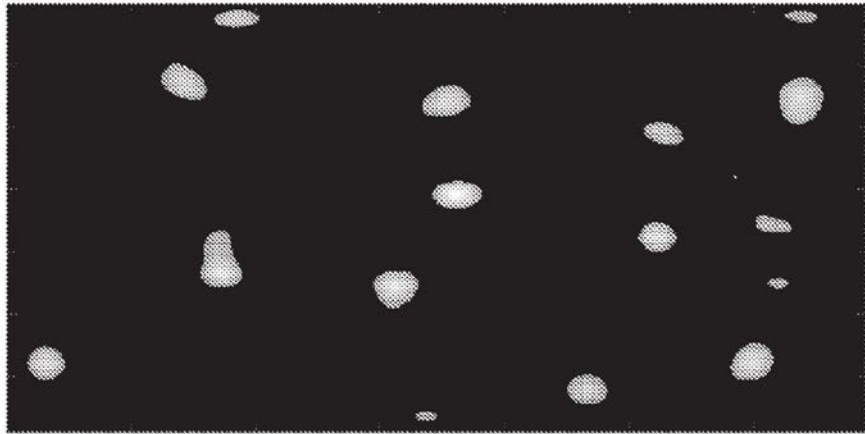


图5

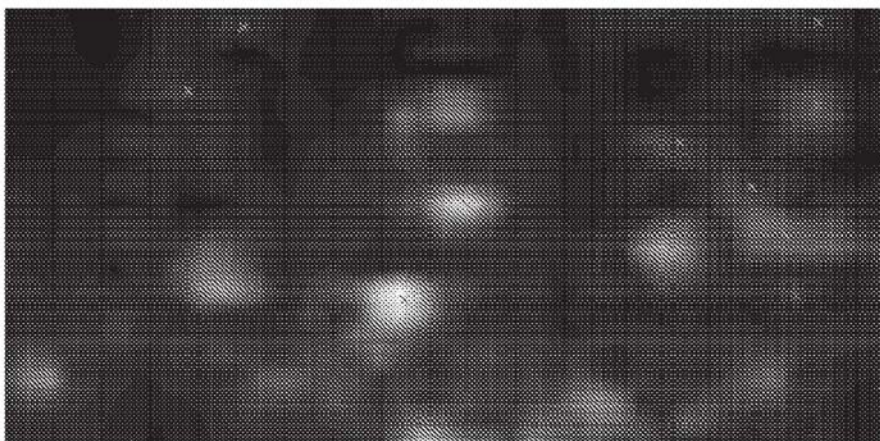


图6

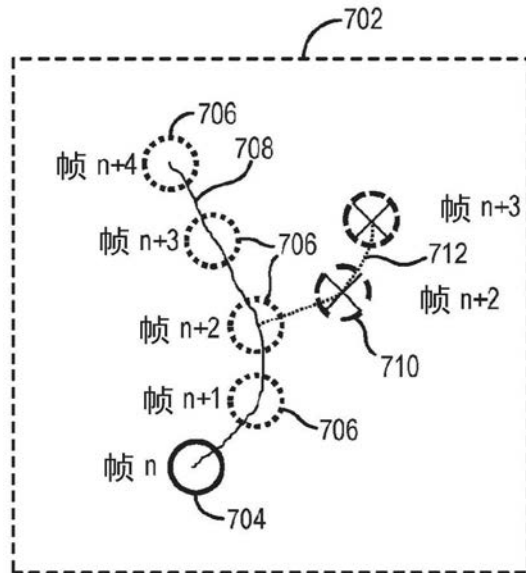


图7

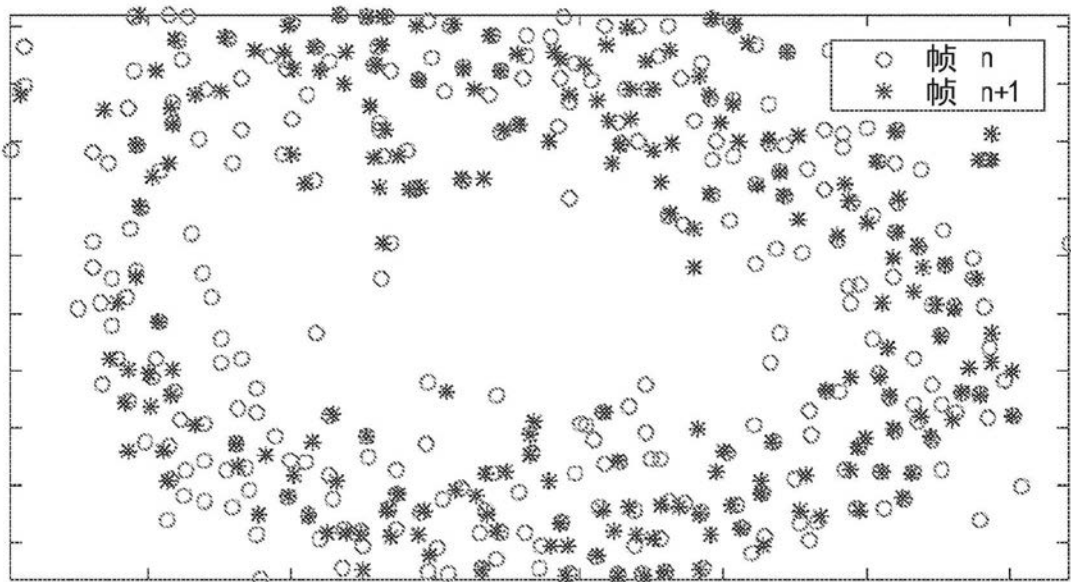


图8

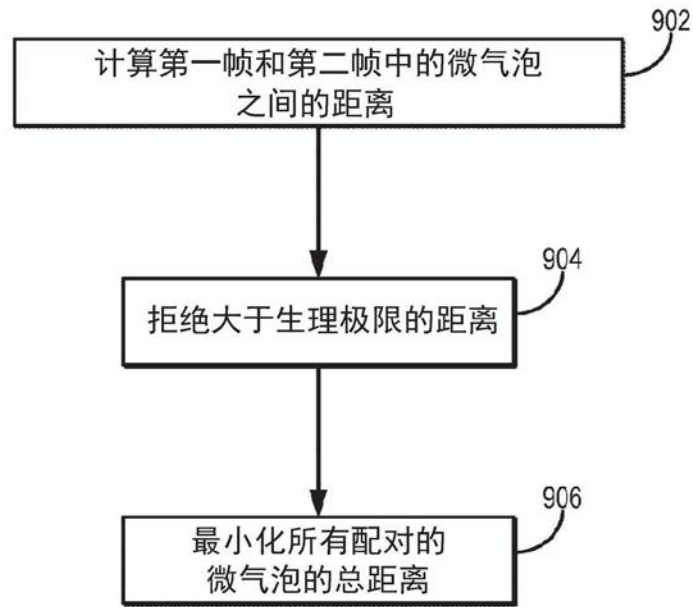


图9

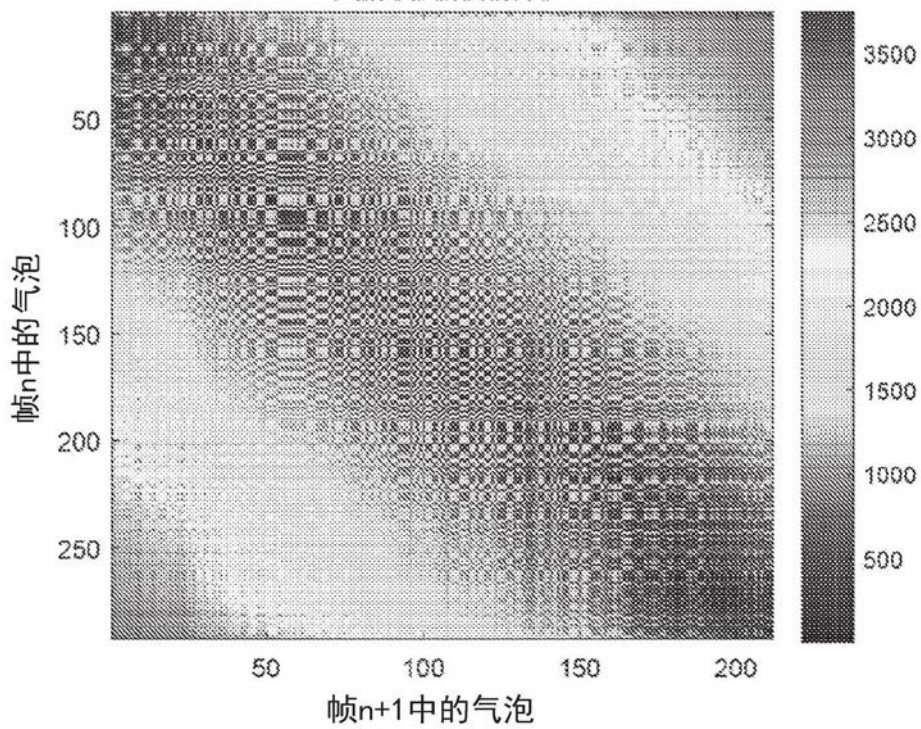


图10

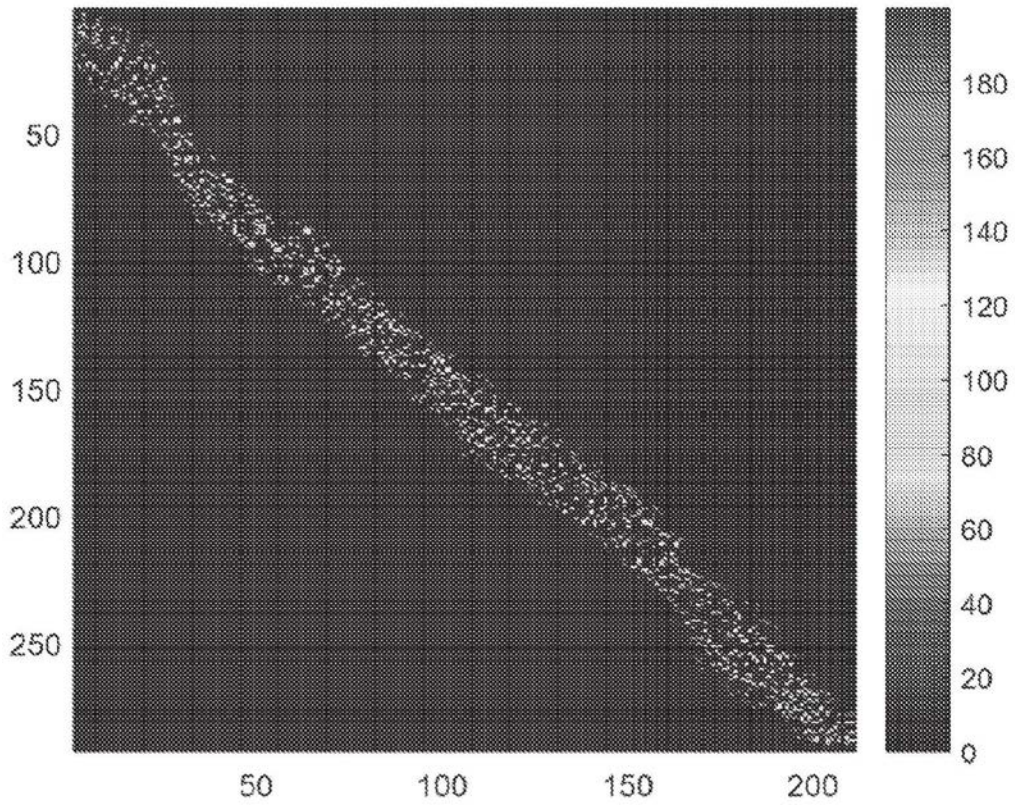


图11

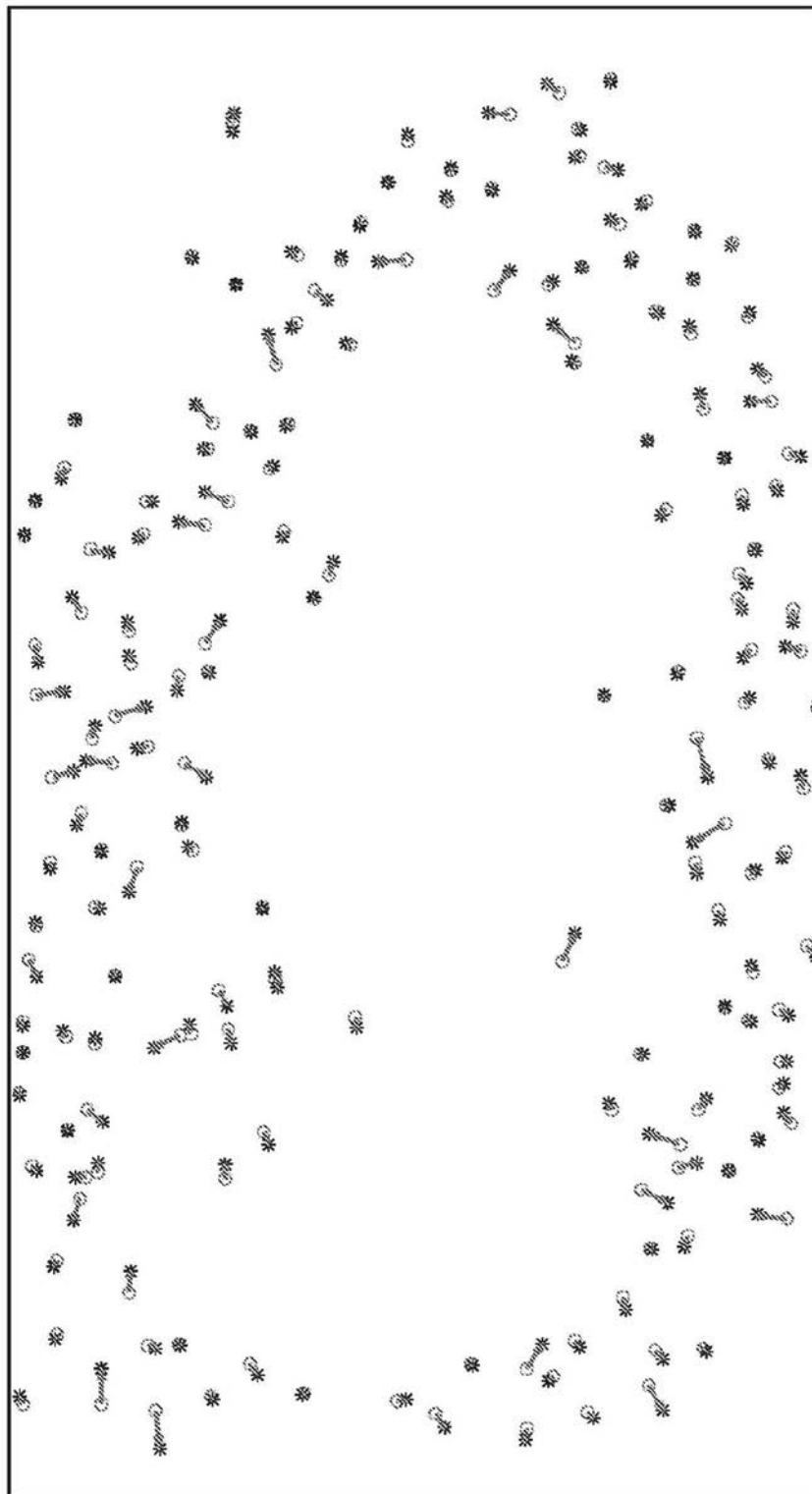


图12

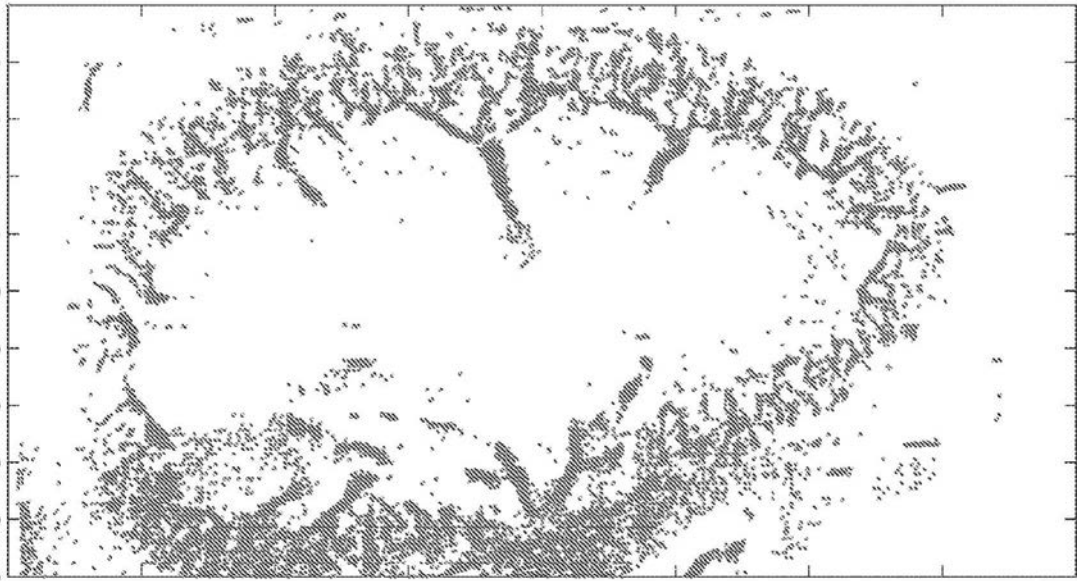


图13A

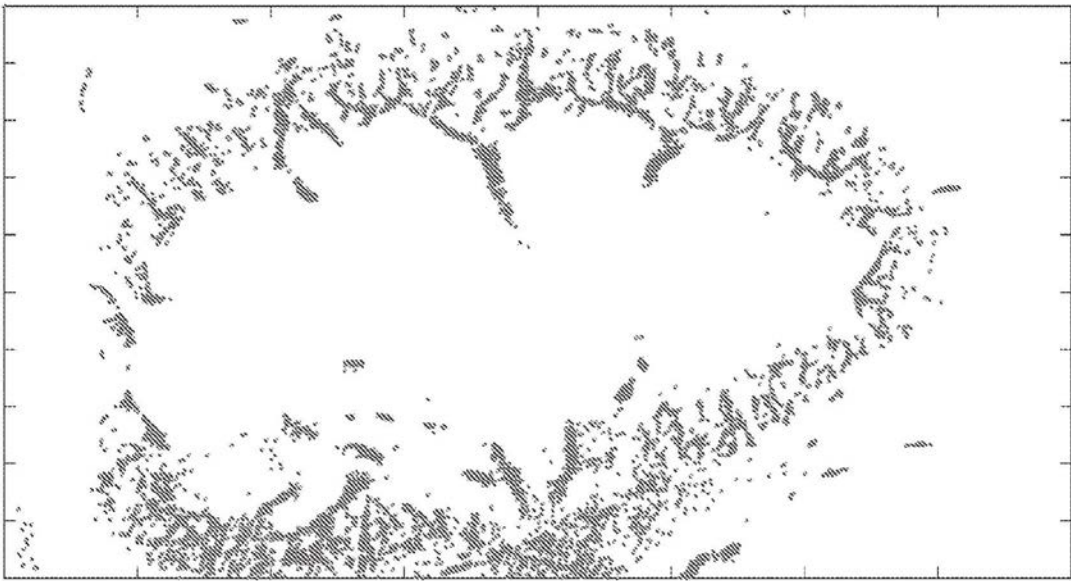


图13B

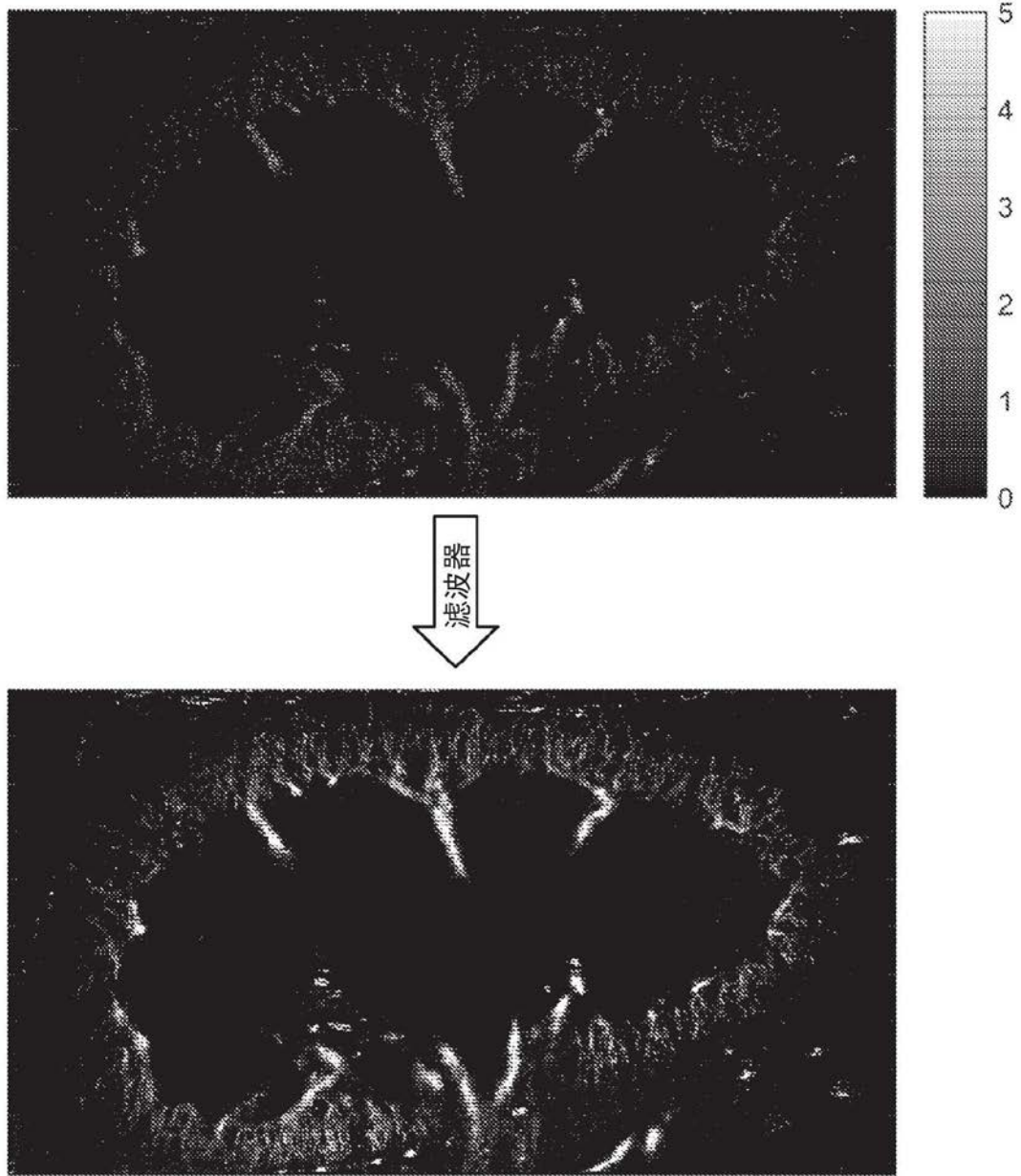


图14

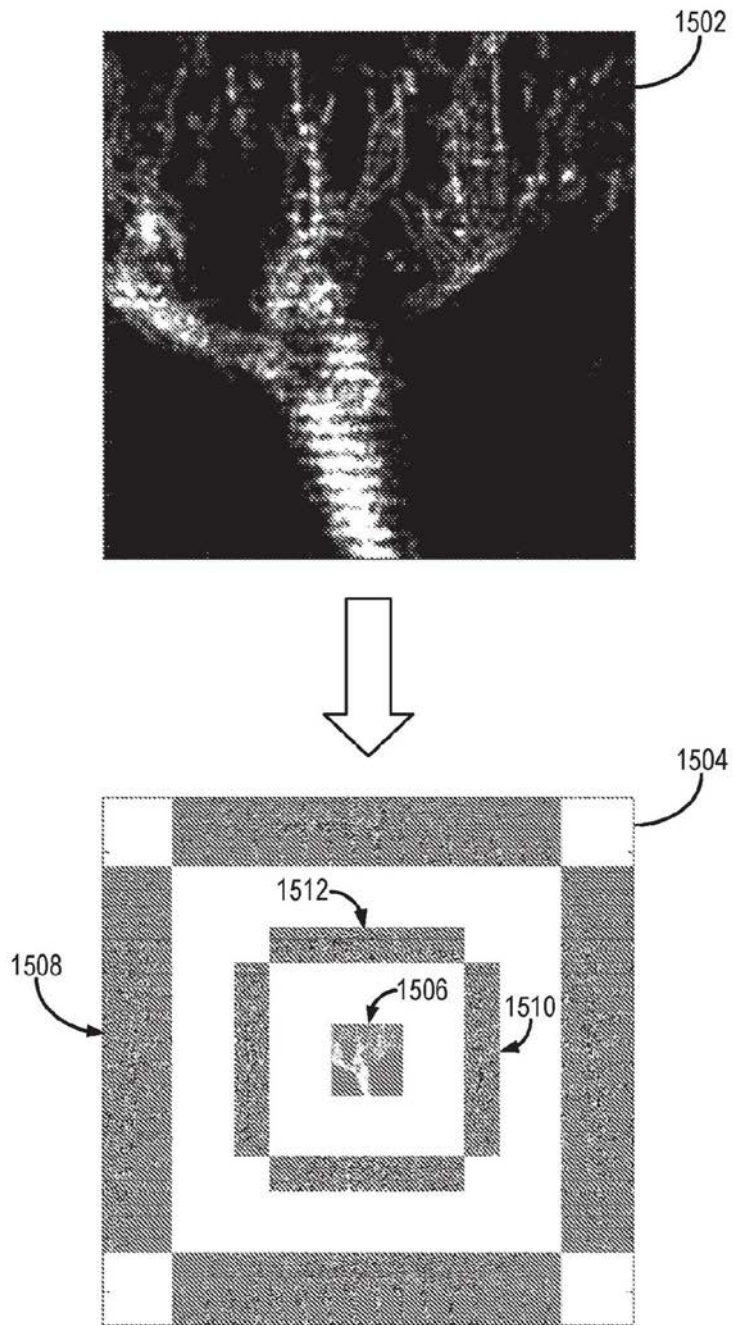


图15

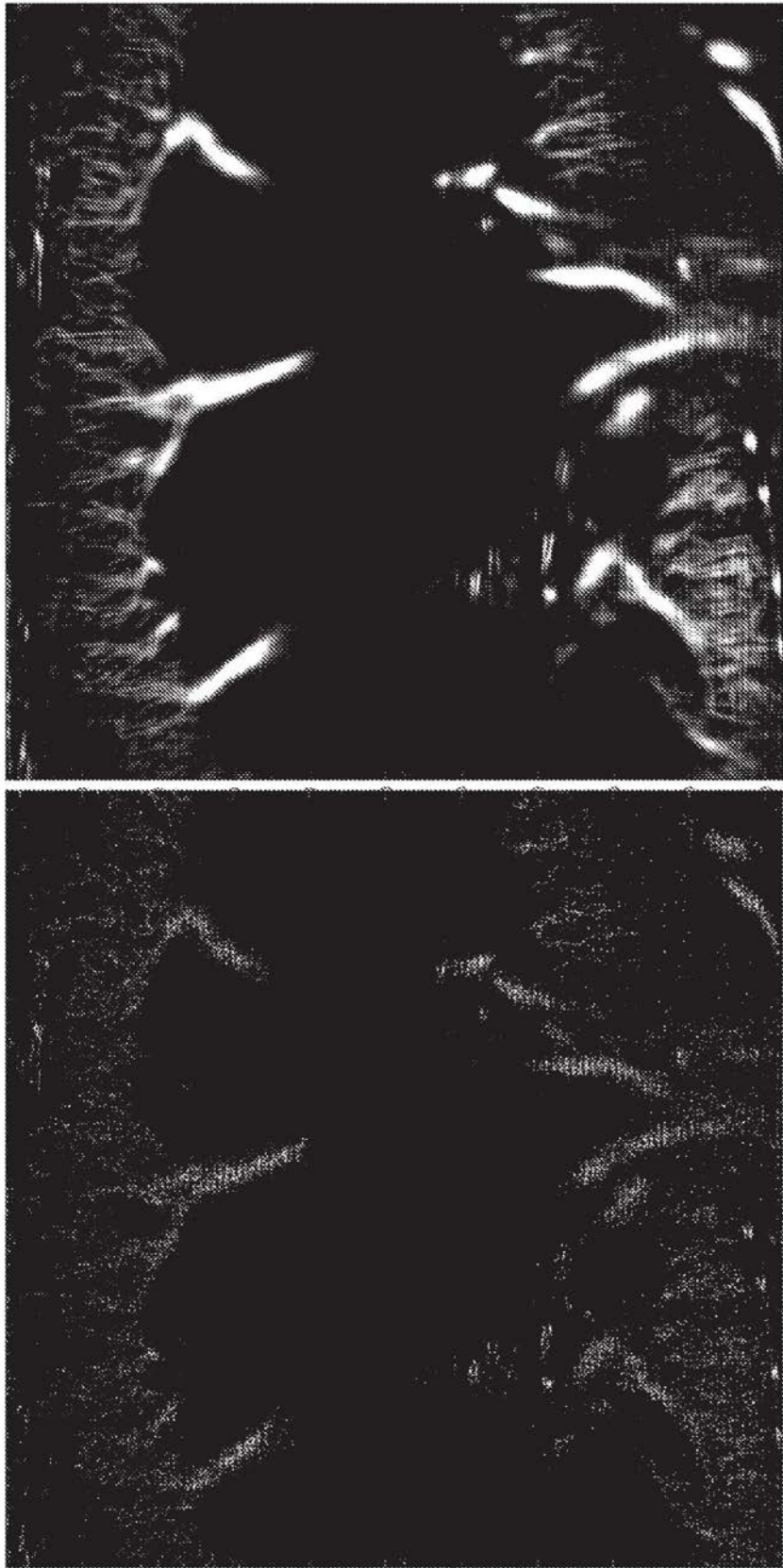


图16

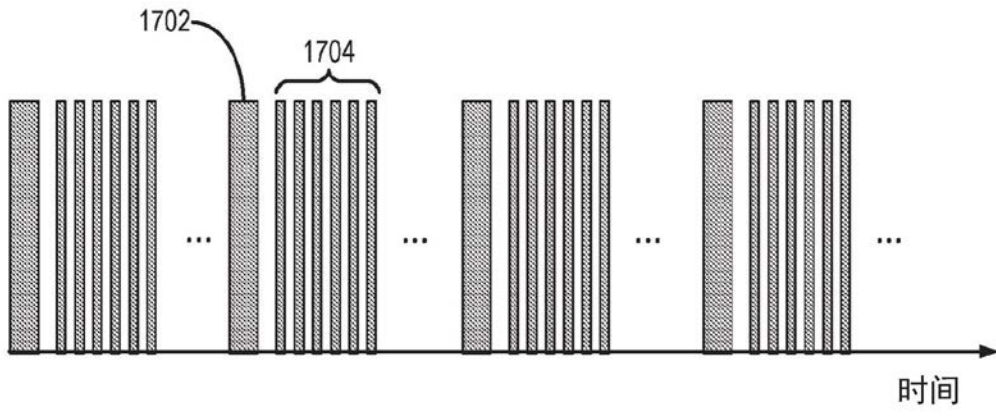


图17

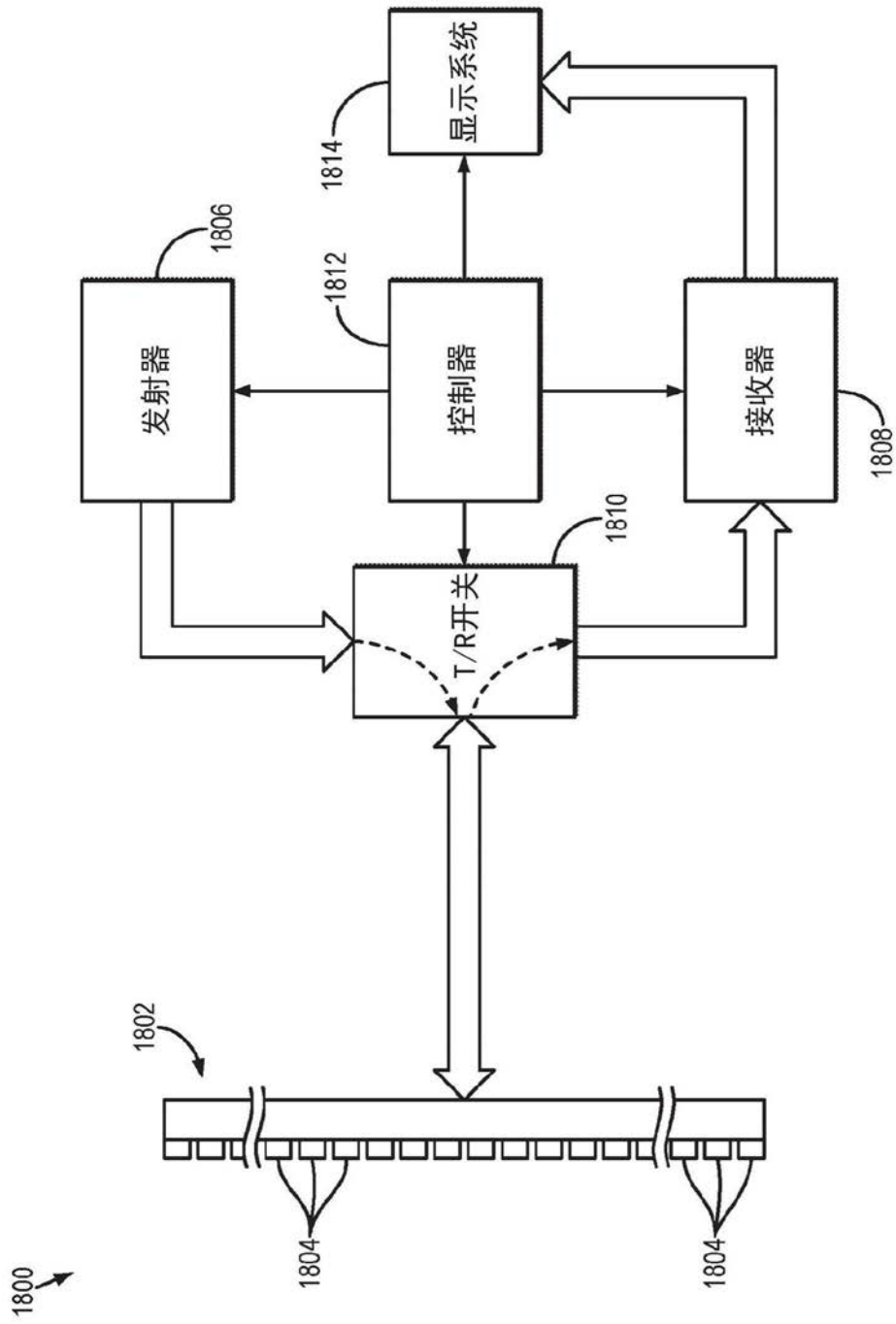


图18

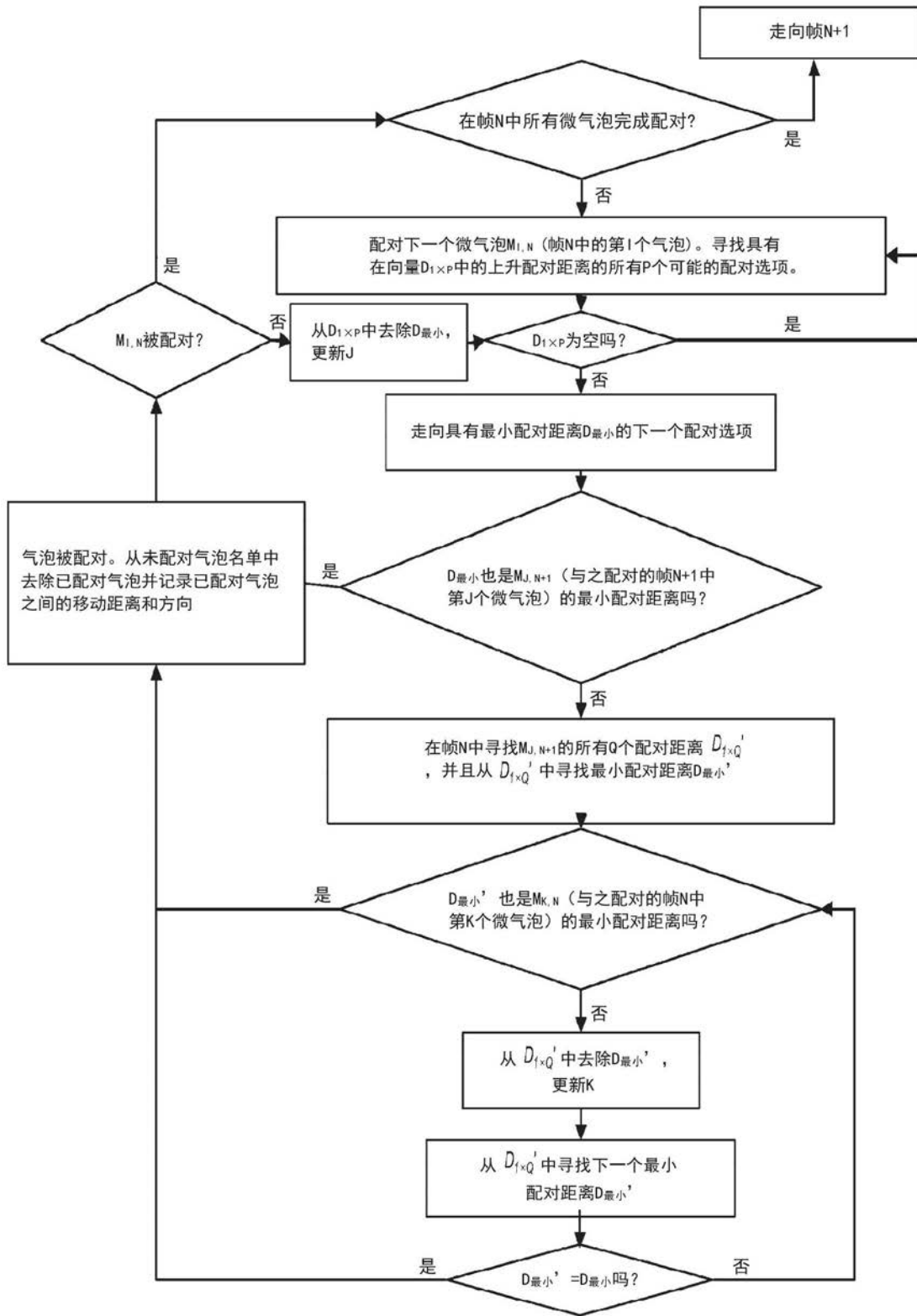


图19

专利名称(译)	用于微血管超分辨率超声成像的方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN110740688A</a>	公开(公告)日	2020-01-31
申请号	CN201880036304.X	申请日	2018-05-30
[标]申请(专利权)人(译)	梅约医学教育与研究基金会		
申请(专利权)人(译)	梅约医学教育与研究基金会		
当前申请(专利权)人(译)	梅约医学教育与研究基金会		
[标]发明人	宋鹏飞 J D 奇萨思科 A曼杜卡 S陈		
发明人	宋鹏飞 J·D·奇萨思科 A·曼杜卡 S·陈		
IPC分类号	A61B8/08 A61B8/06		
CPC分类号	A61B8/06 A61B8/085 A61B8/0891 A61B8/481 A61B8/52 A61B8/5223 A61B8/5269 G06T7/0016 G06T2207/10132 G06T2207/30104		
代理人(译)	张鑫		
优先权	62/512847 2017-05-31 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

描述了用于受试者体内微血管的超分辨率超声成像的系统和方法。从已经注射微气泡造影剂的受试者体内感兴趣的区域获取超声数据。当微气泡正穿过感兴趣的区域或以其他方式存在于感兴趣的区域中时获取超声数据。感兴趣的区域可以包括，例如，受试者体内的微血管或其他微脉管系统。通过隔离、定位、跟踪和积累超声数据中的微气泡，可以生成微血管的超分辨率图像。

