

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380104480.6

[51] Int. Cl.
A61B 8/06 (2006.01)
A61K 49/22 (2006.01)

[43] 公开日 2006年1月4日

[11] 公开号 CN 1717201A

[22] 申请日 2003.11.27
[21] 申请号 200380104480.6
[30] 优先权
 [32] 2002.11.29 [33] NO [31] 20025737
 [32] 2003.10.1 [33] NO [31] 20034384
[86] 国际申请 PCT/NO2003/000397 2003.11.27
[87] 国际公布 WO2004/049950 英 2004.6.17
[85] 进入国家阶段日期 2005.5.27
[71] 申请人 安盛药业有限公司
 地址 挪威奥斯陆
[72] 发明人 R·本迪克森 H·拉斯穆森
 J·奥斯滕森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 杨 凯 陈景峻

权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 5 页

[54] 发明名称
 超声触发方法

[57] 摘要
 本发明涉及用于心肌成像的触发超声成像方法，将引发心率不齐的风险减至最小。本发明特别针对评估心肌灌注的方法。触发破坏脉冲使之落在心脏的不应期内，而在 ECG 周期的任何既定时间，最好在收缩末期，触发成像脉冲。

1. 对服用超声造影剂的人或动物的心脏作触发超声成像的方法，其中，发起一个高能量超声脉冲，使所述脉冲落在所述心脏的不
5 应期内。
2. 如权利要求1所述的触发超声成像的方法，其特征在于所述高能量超声脉冲反复进行，形成发起的脉冲序列，使所述序列的第一脉冲落在所述心脏的不应期内。
3. 如权利要求1或2所述的方法，其特征在于所述第一高能量
10 超声脉冲落在所述心脏心电图的Q-R-S间期。
4. 如权利要求1到3中任一项所述的方法，其特征在于所述第一高能量超声脉冲与所述心脏ECG的R波一致。
5. 如权利要求1到4中任一项所述的方法，其特征在于此外在所述高能量超声脉冲或脉冲序列之后发起低能量成像脉冲。
- 15 6. 如权利要求5所述的方法，其特征在于所述低能量成像脉冲是在所述心脏ECG的T波或其附近发起。
7. 如权利要求1到6中任一项所述的方法，其特征在于所用的所述超声技术是从破坏塌陷成像、触发补充成像以及实时灌注成像中选择的。
- 20 8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法用于评估心肌灌注。
9. 在任一项前述权利要求所述的方法中超声造影剂的使用。
10. 在给人或动物对象的血管系统服用的图像增强成分的制造中超声造影剂的使用，以便在一种方法中测量或评估心肌灌注，其中，发起一个高能量超声脉冲，使所述脉冲落在所述心脏的不应期内。
- 25 11. 对人或动物身体预先服用的超声造影剂进行超声引发破坏或改变的方法，使所述身体的心脏靶区经受一个高能量超声脉冲，所述脉冲的发起使所述脉冲落在所述心脏的不应期内，以使所述造影剂的破坏或改变具有引发心率不齐的最小风险。

超声触发方法

5 发明领域

本发明涉及对服用超声造影剂的人或动物的心脏进行触发超声成像的方法，其中将引发心率不齐的风险减至最小。本发明还涉及心肌灌注的评估方法。

10 相关技术说明

众所周知，由于微气泡的低密度和易于压缩性，含有气体微气泡分散体的造影剂是特别有效的超声反向散射体。例如，WO97/29783说明了这种微气泡分散体。如果适当加以稳定，微气泡可以允许例如对血管系统和组织微脉管作极为有效的超声显现，有利的是常常只用很低的剂量。

以下专利文件涉及包括造影剂破坏的超声成像。

在 US-A-5425366 中提出，某些类型的微粒超声造影剂，例如含有气体的聚合物微胶囊，尽管它们基本上不动，但可用彩色多普勒技术显现，例如，是由于网状内皮系统吸收的结果。有人认为：与彩色多普勒探查关联的相对较高的作用(insonication)能级导致微粒爆裂，从而产生多普勒敏感信号，称为“声激励的声发射”。应理解由于这种技术专门涉及检测基本上不动的造影剂微粒，所以本身就不适用于测量灌注速率。文中没有说明触发技术。

WO98/47533 是基于以下发现：包括超声引发的造影剂破坏或改变的超声成像可以用来测量组织灌注。所述方法已知有各种名称，如破坏塌陷(wash-in)成像(DWI)、灌注成像或触发再生成像(TRI)，有时称为闪烁成像，所述方法使用第一高能超声脉冲或脉冲系列在靶区内破坏或可辨别地改变造影剂的可识别数量，但所述方法不是利

用从第一检测序列中减去后继的高能量脉冲来检测背景信号，而是利用后继的低能量脉冲来检测进入靶区的“新鲜的”或未改变的造影剂(和血液)流。这样就可以测定以下参数：例如，在靶区内相对于局部血管状态的血管血液体积分数、平均转移时间和组织灌注。起始的高能量脉冲或脉冲系列，可以例如用来清除严密定义的靶区中可检测的造影剂，这样另一些新造影剂的清晰前端便可流入所述靶区，这些新造影剂是易于被超声成像检测且可量化的。WO98/47533 提出了 ECG 触发，作为造影剂超声引发破坏或改变的数种技术之一，用于测量组织灌注，但没有进一步的技术说明。

10 能够进行 DWI、TRI 或灌注成像的超声机器使用第一高能量超声脉冲或这种脉冲系列，即具有高机械指数(MI)的破坏脉冲，来破坏例如在心肌内的造影剂微气泡，然后利用低能量脉冲成像来演示在心肌中微气泡的塌陷。

15 一般来说，在灌注成像中所使用的超声脉冲被触发，产生分立的单个脉冲或脉冲序列，用于成像或破坏血管系统中的超声造影剂。从技术上看，触发成像是这样一种技术，其中使超声机器同步于心脏的超声心动图(ECG)，或类似的心脏同步信号，或时钟信号，从而提供触发信号，启动分立的单个脉冲或脉冲序列。当 ECG 信号用作触发节律时，在 ECG 周期的同一预定阶段，即每次心跳(触发间隔 1: 20 1)或在每隔 $n-1$ 次心跳的规定时间间隔(触发间隔 1: n)，取单个或给定低数量的超声脉冲或帧。当在每隔 $n-1$ 次心跳触发的所有超声脉冲都具有相同的(高)能量等级时，通常仅有单个脉冲，所述触发技术称为触发间隔排序(TIS)。所以，在 TIS 中，成像脉冲也是破坏脉冲，二者都使用高能量等级脉冲。TIS 可以用于 ECG 周期的任一给定点，25 但最常在心脏收缩末期时启动。心肌灌注的评估是通过在所有心肌区域中最大造影剂“返回”之前，改变触发间隔和观察所需触发间隔的区域差异。和具有正常灌注的区域相比，具有减少的灌注的心肌区域需要较长的触发间隔。破坏脉冲和成像脉冲同样的高机械指数排

除了造影剂积聚的成像，因为有相当可观的微气泡破坏。由于所有的超声脉冲都同时用作破坏和成像脉冲，在 TIS 成像的临床过程中高能量触发成像脉冲的数量于是就很高，增加了引发室性早博(VPB)的风险。当第一高能量脉冲或脉冲序列是每隔 $n-1$ 次心跳的破坏成像脉冲的一部分，随后是每次心跳直到 $n-1$ 次心跳的低能量脉冲时，触发技术称为触发再生成像(TRI)，如主要在 WO98/475233 中所述。由于高能量破坏脉冲仅在每隔 $n-1$ 次心跳时触发，在 TRI 的临床过程中高能量触发成像脉冲的数量就比在 TIS 成像的临床过程中低得多。不论是那种触发技术，在触发成像(TIS 和 TRI)中通常使用二次谐波或脉冲反向或某种其它的非线性成像技术。

心脏节律分为心脏收缩期和心脏舒张期。心脏收缩期代表心室收缩时期，而心脏舒张期代表充血时心室松弛并扩张的时期。在心室舒张末期，心房收缩将血液注入心室。ECG 信号的 P 波代表心房收缩和心脏舒张末期。ECG 信号的 R 波代表在心脏开始收缩时心室收缩的开始。R 波是超声机器最容易和最恒定识别的振幅，通过调节触发时延(与 R 波有关的超声触发时间)，实际的触发点可以在整个长度上和 ECG 周期的任一点上进行调节。一旦触发时延调节到所需数值，则 TIS 和 TRI 对所有的触发脉冲都使用同样的触发时延，与本发明相比，这是一个重要的区别。对于人体，收缩末期触发(EDT)的成像大致在 T 波上进行触发，即在 R 波后大约 30msec，并在最大收缩时对心脏成像。在触发成像中，EST 是临床上最常使用的，因为在 ECG 周期的整个阶段心脏收缩最大。在 EST 期间，大部分心脏会处于成像扇区，心肌最厚且心室阴影程度最小。为了对心肌灌注成像，存在于心肌中的造影剂必需被破坏，然后才可观察到新微气泡的塌陷。在 TIS 和 TRI 中，破坏气体微气泡要求高能量超声脉冲(高 MI)，且在使用高 MI 时，诸如室性早博(VPB)等心率不齐会与触发有关地发生。触发引发的心率不齐主要发生在收缩末期，而这也是在服用造影剂期间 ECG 成像周期的最有关的时间。

一般来说，触发超声成像主要用来减少气体微气泡的超声破坏，并使视觉判断心肌造影剂塌陷比在实况成像时更为容易。在实况成像时，基线对比度的改变常比塌陷时的造影剂积聚更高，因此实况成像对于评估心肌灌注没有什么大用处(即使有用的话)。在超声造影剂成像中所使用的成像模式，例如二次谐波、脉冲反向、高次谐波和功率调制，都利用了气体微气泡的非线性特性。但是，由于二次谐波、脉冲反向、高次谐波等成像使用较低的转移频率，所以在可比拟的机械指数时，它们对微气泡的破坏比标准 B 模式成像更大。

Garden 等人说明了一些超声触发方法，发表在 2000 IEEE, Ultrasonic Symposium Proceedings, 1911-1915, 2000。当提到 R 波触发的成像时，超声脉冲的实际触发和成像不在 ECG 周期的 R 波完成，而是超声机器检测 R 波，图像则在 R 波后的规定时间获得。

心肌的触发超声成像已由 Van der Wouw 等人在 J Am Soc. Echocardiogr. 13:288-294 2000 以及 Van der Wouw 等人在 European Heart Journal 20: 683,1999 说明。Van der Wouw 等人报道，人体和动物与触发有关的室性早博(VPB)是在利用触发间隔排序(TIS)技术和服用超声造影剂时引发的。Van der Wouw 等人报道在 EST 成像(在 T 波末期触发)时有 VPB，而在人体 EDT 成像(在从 P 波直到 ECG(Q 波)第一次偏转的间隔时成像)时观察就没有 VPB。EST 是用于灌注成像的优选方案，如上述。Van der Wouw 所用的舒张末期触发方法对于获取灌注数据来说不是一个适合的选择。本发明没有这些限制。

需要有一些方法能更好地判断冠状动脉疾病，特别是测量组织灌注。单位组织团块的血流测定在例如检测因动脉狭窄导致的低灌注区域方面很有价值。测量心肌灌注以便识别由狭窄动脉供血的区域特别重要。本发明针对用于心肌成像，特别是用于灌注评估的超声成像触发方法中超声造影剂，即微气泡分散体的使用。为此，重要的是定义并精制超声成像触发技术，使给出的方法不会导致心率不齐。一直在寻求一种能避免或减少心率不齐风险的心肌的触发超

声成像方法。

发明概述

以下发明提供了一种用于心脏成像的触发超声成像方法，其中
5 能减少心率不齐，例如 VPB。

已令人惊奇地发现：有一种对服用超声造影剂的人或动物的心脏作触发超声成像的方法很有用，其中启动一个高能量超声脉冲，使得所述脉冲落在心脏的不应期。按照本发明，高能量超声脉冲或具有高能量等级的脉冲序列是在开始收缩期触发的。低能量成像脉冲
10 最好在收缩末期触发。

本发明的主要优点在于按照本发明破坏脉冲的开始收缩期触发不大可能引发心率不齐，例如 VPB。开始收缩期破坏脉冲不会影响后继的收缩末期成像脉冲，收缩末期成像脉冲由于所需能量低而不会引发 VPB。

15

附图简要说明

图 1 示出心肌膜动作电位，记录了心肌膜上电位的改变。

图 2 示出在向狗灌注超声造影剂时，利用触发间隔排序(TIS)成像，相对于心脏的 ECG，随 R 波后的相对触发时延而变的 VPB 频率。

图 3 和图 4 示出现有的触发技术和本发明的不产生心率不齐的破坏塌陷成像(DWI)、触发再生成像(TRI)和实时灌注成像(RTPI)技术。
20

图 5 示出从录像带捕获的 ECG 迹线的实例。

图 6 示出对服用超声造影剂的狗进行 TIS 成像时随显示的 MI(x)而变的 VPB 频率(y)。
25

发明的详细说明

本发明的第一方面是对服用超声造影剂的人或动物的心脏作触发超声成像的一种方法，其中启动一个高能量超声脉冲，使所述脉

冲落在心脏的不应期。

在本发明的优选实施例中，高能量超声脉冲反复发生，形成启动的脉冲序列，使所述序列的第一脉冲落在心脏的不应期。

5 通过以下过程来实施所述方法：给对象服用超声造影剂使造影剂均匀分布在血液池中；以及进行超声发射，例如使超声发射从超声换能器射向心脏或心脏靶区，以便破坏或可辨别地改变循环着的造影剂。超声发射的突然中止会由于造影剂的进一步塌陷而给出非常明显的团形前端，这就可用来评估冠状动脉中的灌注。灌注可以定义为：每组织重量和单位时间的血容量测量值。在所形成的团形
10 到达后通过监控在不同组织区域中对比度效果的瞬时发展来评估区域灌注的程度。预计造影剂到达高灌注组织区域会早于较低灌注区域。

心脏的组成基本上可分为起搏细胞和正常心肌细胞。心肌细胞内部与外界环境相比通常为负电，静止膜电位 (RMP) 为 -80 到 -
15 90mV，在退极化时瞬时增加到 20-30 mV(图 1)。如果不受外界(电)激励，在退极化时正常心肌细胞中 RMP 的增加非常缓慢，即实际上几乎是稳定的，而在起搏细胞中 RMP 自动增加，以致当达到大约 -60 mV 的阈电位(TP)时，细胞退极化。退极化到膜电位 20-30 mV 之后，膜电位在四个阶段中降到 RMP，如图 1 所示。所述图示出所测量的心肌膜电位，其方法是将电极放在肌肉细胞内，然后记录膜上发生的
20 电位(毫伏)随时间(秒)的变化。在阶段 1 中，即退极化后的高平段，膜电位基本不变，而在阶段 2 中开始缓慢下降。在阶段 3 中膜电位进一步降低，在此阶段中经过阈电位(TP)，然后在阶段 4 中重获正常 RMP。在 1、2 和阶段 3 中，直到经过阈电位(TP)，心肌组织对任何
25 外界刺激都不起反应，而从通过 TP(即阶段 3 的末期)直到在阶段 4 中重获静止膜电位的时期是相对不应期，而且如果刺激足够高，就可以被激动。参阅图 2 中所示的心电图周期，在正常的心电图周期中，P 波代表心房的退极化，而 P 波与 R 波之间的等电位期代表心

房激动通过房室结时所延迟的过程。心室的退极化由三个主要的阶段所组成，以 Q-、R-和 S-波代表。Q 波代表心室退极化的初始阶段(即室间隔的中部和心尖部分)，而 R 波代表电激动由心内膜下浦肯野纤维的末端传播到两侧心室的心外膜表面(即游离壁)。S 波代表心室基

5 底部肌纤维的退极化。T 波则代表心肌细胞复极化期间离子的转移。

上述单个心肌细胞的膜电位特性应用到整个心脏时，在退极化与紧接退极化的时期中，心室对外来的刺激均不起反应。因此，Q-R-S 间隔与其后的一个短时期，即重新达到阈电位的时期，就是心脏的不应期。这个不应期在图 2 中以 A 表示。我们现在发现在这个不应

10 期中，开始用超声激发的方法、包括用高能量等级的脉冲，是很有利的，因为这样可以避免或减少引出室性早搏。在收缩早期使用高能量脉冲超声的激发(在图 1 中以 A 表示)、和在舒张末期激发(P-Q 间隔)是根本不同的，正如 Van der Wouw et al 所描述的，不仅因为这是在心电图周期的不同部位，且因为 Van der Wouw 所使用的破坏脉

15 冲也用作成像脉冲，而且尤其是因为在收缩早期而不是在舒张末期、心室对外来刺激不起反应。

令人惊奇地发现破坏脉冲起始的时间决定了室性早搏是否会被引出，而不是破坏脉冲序列的能量等级、长度、MI、帧频或脉冲的长度。

20 在本发明的优选实施例中，高能量脉冲或脉冲序列是在不应期的初期起始的，例如在 Q-R-S 间隔。而且，脉冲序列在起始后应持续，直止恰好在第一、第二或其后的舒张末期之前才停止，以避免 VPB。

高能量的脉冲应用于破坏或识别更改超声造影剂。最初的高能量超声脉冲应与心脏心电图的 R 波相一致为宜，较好的是高能量脉冲持续通过 ECG 周期。更好的是按照心率来调节高能量脉冲，以使其恰好在 ECG 的 T 波之前停止，最好的是，它应恰好在下一个 ECG 序列的 T 波之前停止。这样，从破坏脉冲末期直到启动造影剂塌陷的成像之前、就可减少造影剂微气泡的流入。

25

在高能量脉冲序列停止的同时，最好发起低能量成像脉冲。在所述实施例中，低能量脉冲最好是在 T 波时发起。如上述，触发成像脉冲应是收缩末期(EST)，但由于它们使用的超声能量远低于对与触发相关的 VPB 作观察时的最低(超声)能量等级，故对心脏节律不会有影响。R 波发起的高能量破坏脉冲之后紧接着的是在下一 T 波发起的低能量破坏脉冲。成像脉冲最好在 T 波发起，但也可在 ECG 的其它点发起。这时破坏脉冲也应在同样的随机点结束。最好成像脉冲在紧接高能量脉冲的第一个 T-波或其后的一次心跳后发起。这种成像脉冲可以在每次心跳时触发，如图 3C 所示，或是连续的，如图 4E 所示。为了评估灌注，最好观察图像序列，但单个的参数灌注图像也是可以的。

初始超声破坏脉冲的能量等级为高，且脉冲所具有的高能量等级或 MI 应足以破坏或改变在成像平面中所存在的造影剂。MI 等级因所用的造影剂以及成像患者而异，但通常 MI 至少为 0.2-1.9，最好在 0.7-1.4 之间。成像脉冲的能量等级应低，且脉冲具有的低机械指数应足以成像造影剂但又不破坏或很少破坏它。MI 等级也是因造影剂而异，但通常为 0.05-1.0，最好在 0.1-0.6 之间。

破坏脉冲应施加得足够长以破坏或改变成像平面中的造影剂，并在尽可能接近第一个低能量成像脉冲时结束。这可以是任何时长，从单个超声帧到数秒钟。破坏脉冲通常以扫描器的常规帧频发出，但由于这些图像中的信息一般都被丢弃，所以帧频可增加但会降低图像质量。破坏脉冲的长度也可增加以加强对超声造影剂的破坏。

任何超声触发方法都可以使用，只要初始破坏脉冲落在不应期即可，例如在 ECG 的 Q-R-S 间隔，或与 R 波一致。可以使用以下的成像模式：基波(B 模式)、二次(或更高次)谐波、次谐波、相干对比成像、相干脉冲排序、脉冲/阶段反向、超谐波、功率调制、功率脉冲反向、相关成像和功率对比成像的丢失以及这些技术的任何组合。优选技术是破坏-塌陷-成像(DWI)、触发补充成像(TRI)，以及实时灌

注成像(RTPI)。

心肌触发超声技术可以分为三类，全部都使用高能量超声脉冲作气体微气泡破坏。这三种技术的目前使用都会引发与触发有关的心率不齐，如 VPB。TIS 和 DWI/TRI 按照 ECG 周期触发，而第三种 RTPI 是手动触发。DWI 和 TRI 是较为相同的触发技术。破坏脉冲序列具有较高的机械指数，而成像脉冲使用低的机械指数。在已知的方法中，破坏脉冲和成像脉冲都在 ECG 周期的同一点触发，但破坏脉冲和成像脉冲可有不同的触发时延。破坏脉冲和成像脉冲的触发间隔是可变的，破坏脉冲序列的常用触发间隔大约为 1:8 到 1:20，而成像脉冲在每次心跳时触发(1:1)。在 DWI/TRI 中，在 ECG 的某一时间发起的初始连续序列的高 MI 破坏脉冲破坏了微气泡和心肌造影剂。然后在每次心跳通过 EST 成像在低 MI 对气体微气泡造影剂的塌陷成像。这样用 DWI/TRI 时临床过程中高 MI EST 破坏脉冲序列的数量就比用 TIS 低得多。但由于在已知方法中 DWI/TRI 的破坏脉冲序列和成像脉冲一样是在收缩末期发起的，所以在每个破坏脉冲序列的初始脉冲期间就存在着与触发相关的心率不齐的可能性。实时灌注成像(RTPI)是这样一种技术，即，在高机械指数破坏脉冲的序列之后以低机械指数连续成像。操作员在 ECG 的任何给定时间随机手动发起破坏脉冲。所以在收缩末期发起就能引发与触发有关的心率不齐。

现有的超声触发技术，特别是 TIS 技术，但也包括 DWI/TRI 和 RTPI，在用于灌注气体微气泡造影剂时的心脏成像时都有引发与触发有关的心室早博(VPB)和其它心率不齐的风险。利用 TIS 技术作超声成像时人体和动物中与触发有关的心室早博(VPB)在文献中已有报道，且这些发现已在对不同动物种类所进行的实验中得到证实。图 2 示出在灌注超声造影剂(Sonazoid®)时心室早博(y)相对于触发时延(x)的概率，使用的是 TIS 技术和 Philips HDI 5000 US 机器，配有 P3-2 换能器，MI 1.3，见实例 1 的详细说明。在给定的时间线(大约 800

msec), 图中包括典型的心脏 ECG, 标明了所述周期的不同波。此图
示出在 ECG 的收缩末期, 即 T 波周围, 心室早博的概率最高。由图
2 可见, 大约为 0.0-0.2 秒的相对触发时延, 即 R-S 间隔加上复极化
所需的时间, 在 TIS 时不导致 VPB, 而在其余的 ECG 周期(大约为
5 0.25-0.95 秒的相对触发时延), 特别是在收缩末期(0.25-0.35 秒), 有
VPB 发生。

而且, 在用 Philips HDI 5000 超声机器和 P4-2 换能器以 MI 102
的破坏脉冲作收缩末期触发(EST)破坏塌陷成像时, 对狗也观察到虽
然很少但肯定是与触发有关的 VPB。虽然在 TIS 和 DWI/TRI 之间发
10 生 VPB 的这些区别一部分可能与不同换能器所发射的超声性质的固
有区别有关, 但并不排除在收缩末期启动 DWI/TRI 和 RTPI 的高能
超声破坏脉冲时与触发有关的 VPB。

为了避免在灌注气体微气泡造影剂时 DWI/TRI 和 RTPI 成像过
程中引起与触发有关的 VPB, 我们发现破坏脉冲和成像脉冲应在 ECG
15 周期的不同点发起。由于 VPB 取决于心肌气体微气泡浓度, 且高 MI
破坏脉冲序列中的最初脉冲是在最大微气泡浓度时引发, 破坏脉冲
序列的这些最初脉冲最可能引发 VPB。由于微气泡不断被破坏, 每
次脉冲发生 VPB 的可能性随着破坏脉冲序列的每次脉冲而减小。所
以发现是破坏脉冲序列发起的时间, 而不是其长度决定着是否会引
20 发 VPB。

图 3 和 4 对现有技术和本发明建议的不产生心率不齐的触发
DWI/TRI 和 RTPI 技术作了图示比较。在这些图中, X 表示破坏脉冲,
Y 表示成像脉冲。图 3A 示出标准 TIS, 收缩末期高 MI 触发(1:1)。
成像脉冲也是破坏脉冲。在收缩末期, 即在 T 波, 施加脉冲。图 3
25 的 B 图示出标准 DWI/TRI 技术, 高 MI 破坏脉冲收缩末期触发(1:8),
和低 MI 成像脉冲收缩末期触发(1:1)。ATL HDI 5000 和 Philips Sonos
5500 是可以用在这两种实例中的超声机器实例。在这两种高 MI 收
缩末期触发技术中都有引发心率不齐的风险。

图 3 的 C 图示出本发明的技术。不产生心率不齐的 DWI/TRI, 即高能量脉冲(1:8)的 R 波触发(即开始收缩期)后是低能量成像脉冲的收缩末期触发(1:1)。这种新型的不产生心率不齐的 DWI/TRI 技术, 即在相对 ECG 的不同时间点触发破坏脉冲和成像脉冲, 利用 Philips
5 Sonos 5500 超声机器如今在技术上是可能的。

图 4 中 D 图示出标准的实时灌注成像技术(RTPI), 随机发起高能量破坏脉冲, 接着是连续的低能量成像。ATL HDI 5000 可以用于这种技术。

图 4 中 E 图示出本发明的另一技术。在这个不产生心率不齐的
10 RTPI 技术中, 在 ECG 周期的随机时间点, 操作员决定发起之后, 在第一个 R 波, 即开始收缩期, 发起高能量破坏脉冲, 然后随后作连续的低能量成像。X 段的第一条线表示由操作员而不是破坏脉冲发起。

在本发明的技术中, 如图 3C 和 4E 所示, 破坏脉冲和成像脉冲
15 在 ECG 的不同点发起。高能量破坏脉冲在 R 波开始收缩期)发起, 而低能量成像脉冲在 T 波(收缩末期)发起。图 3A、3B、和 4D 是用于比较。

在超声造影剂的 i.v.注射和开始数据获取(破坏/成像)之间的优选时延通常大约为团形注射后的数十秒。对于微气泡的 i.v.灌注, 优选时延为血液造影剂增强达近似稳态所需的时间。在整个 DWI/TRI、
20 RTPI 和 TIS 技术中稳定且一致的微气泡浓度是评估微气泡塌陷作为心脏灌注指示的前提。所以直到微气泡浓度稳定, 通常是微气泡灌注开始后 1-10 分钟, 才应开始数据获取。

原则上, 任何自由流动的超声造影剂均可用于本发明的方法,
25 只是要求造影剂部分的大小和稳定度使它们在静脉注射后能够通过肺部毛细血管并在心脏的左心室和心肌循环中产生响应。含有或能够产生气体微气泡的造影剂是优选造影剂, 由于微气泡的低密度和易于压缩性, 微气泡分散体, 如果使之适当稳定, 就是特别有效的

超声反向散射体。含有对生物靶有亲和力矢量的超声造影剂也包括在内。以下专利系列所说明的超声造影剂均与在本发明方法中的使用有关(为了说明而非限制): WO97/29783、WO92/17212、WO97/29782、EP 554213、WO-9516467、EP 474833、EP 619743、
5 US 5,558,854、WO 92/17213。

可以按照本发明使用的超声造影剂实例有(为了说明而非限制): Optison®、Levovist®、Definity®、Imagent®、Sonovue®、Echogen®、Sonogen®和 Sonozoid®。

可以使用各种获取方法来检测和量化初始超声破坏后的流入造影剂,例如产生与灌注有关的图像,显示在靶区中流入造影剂的与
10 时间相关的测量,从而可以区别不同灌注的区域。所需图像可从分析各扫描线中获得,或以帧为基础时可在帧上获得,在为获取足够数量的取样以区别不同灌注区域的高灌注率区域中前者可能有利,而在低灌注率区域中后者可能为优选。

本发明的成像方法可以用于测量心脏灌注,这构成本发明的又一实施例。利用本发明的触发超声成像方法,心肌灌注评估(使心肌造影剂塌陷的视觉判断更为容易)的进行可以没有或很小有引发心室
15 早博的风险。因此另一实施例是测量或评估人或动物对象的心肌灌注方法,包括给对象服用有效数量的超声造影剂,并使心肌的靶区经受已发起的高能量脉冲,使该脉冲落在对象心脏的不应期内。
20

在这种心肌灌注评估中,高能量超声脉冲最好反复发生,形成启动的脉冲序列,使所述序列的第一脉冲落在心脏的不应期内。

在所述方法中超声造影剂的使用是本发明的又一方面。

在给人或动物对象的血管系统服用的图像增强成分的制造中超声造影剂的使用,以在一种方法中测量或评估心肌灌注是另一方面,在此方法中发起一个高能量超声脉冲,使该脉冲落在心脏的不应期
25 内。本发明方法所述的实施例也包括在这一方面之内。

最好,在进行本发明的方法之前对象已预先服用了超声造影剂。

在又一方面，本发明提供了对预服到人或动物体内的超声造影剂进行超声引发破坏或改变的方法，使身体的心脏靶区经受一个高能量超声脉冲，该脉冲的发起使该脉冲落在心脏的不应期内，以使造影剂的破坏或改变具有引发心率不齐的最小风险。这种方法还可包括
5 为触发超声成像方法所述的实施例，包括反复的高能量脉冲，随后是为创建超声图像的附加低能量脉冲。

本发明可以通过改变超声机器中的软件，并使用能在相对 ECG 的不同时间点自动触发高机械破坏脉冲和低机械成像脉冲的设施来实现。软件应考虑到按照心率自动逐跳调节破坏脉冲序列长度。在
10 相对 ECG 的不同时间点触发破坏脉冲和成像脉冲的能力如今用 Sonos 5500 在技术上已有可能，但破坏脉冲序列长度目前还不是按照心率的变化自动调节的。

在进行本发明的方法时，超声造影剂可以作为团形注射或通过灌注来服用。最好造影剂是通过灌注来服用。按照本发明通过施加
15 高能量脉冲，形成局部团形效应，就能评估灌注。如果想要在 R 波开始破坏，以便回到基线，而不进一步评估塌陷，则利用本方法结合团形服用较为有利。

虽然已对本发明的优选实施例作了图示和说明，对业界来说将是显然，在不背离本发明精神的前提下可以作改变和更动。在前述
20 说明和附图中提出的事项仅以说明的方式提出，而非作为限制。本发明的实际范围应根据现有技术以它们适当的观点来审视的以下权利要求来定义。

实例

25 进行了活体研究，以便更好的理解在进行触发造影剂的超声心动图时什么参数影响着心率不齐的发生。建立了成功的模型，测试了不同的超声扫描器和成像参数，提出了减小触发引发的心率不齐风险的成像协议。

实例 1

为了研究这种现象，看是否可以开发一种不引发 VPB 的触发成像协议，在杂种狗身上(体重：9-32 公斤，平均：22 公斤)进行了触发造影剂超声心动图术(TCE)。动物用芬太奴和戊巴比妥麻醉，并用呼吸机用室内空气机械换气。协议经当地道德委员会批准，所有过程都是终末的，并按照现行的方针和规范进行。

使用了三个超声扫描器和四个心脏换能器，扫描器一个是 Philips HDI 5000 带有 P3-2 和 P4-2 换能器(Andover, MA, USA)，一个是 Siemens Sequoia 512 带有 3V2c 换能器(Mountainview, CA, USA)和一个 Philips Sonos 5500 带有 S3 换能器(Andover, MA, USA)。在灌注 Sonazoid™(Amersham Health)时对各种成像模式、MI 和触发协议作了测试。灌注率为每小时 2-5 ml Sonazoid™(临床剂量的 2-7 倍)。将剂量调节到没有显著阴影时的最大对比度增强。除了较短的焦深和改变的灌注过程，所有的 US 设备和协议都和临床设置所用的过程一致。

将标准 3-导联 ECG 连接线放置在四肢上，最好的 ECG 导联选择来触发信号并显示在 US 机器上。所有的 US 图像和关联的 ECG 迹线都连续记录在录像带上。用机械固定的换能器通过胸壁进行成像。成像平面是横向中乳突。在二次谐波成像(SHI)，即在每第 8 次心跳的收缩末期触发的成像时(TIS 技术)，对每个换能器在最大 MI 进行测试。其它设置是：最小图像深度和单个焦点 4cm 深。除了 SHI 外用 S3 换能器还测试了超谐波和功率调制。除了 SHI 外用 P4-2 换能器还测试了触发补充成像(TRI)协议带有脉冲反向(破坏脉冲 MI: 0.8、1.0 和 1.2，成像脉冲 MI: 0.4)。用 P3-2 换能器，还研究了改变 ECG 复合波的 R 波后的触发时延、触发间隔和 MI 的效果。

在获取 VPB 频率数据时对于 25 到 200 个触发点，换能器设置保持恒定。测试触发时延变化的效果时使用了最短的观察时间，因

为从一个测试设置改变到下一个是很小的(最敏感区域中为 40 ms)。在比较换能器和成像模式时使用了最长的观察时间。

结果:

- 5 在仔细定位换能器后在所有动物中都观察到 VPB。用于 VPB 研究的最佳成像平面不能单靠解剖结构识别,而必需用最可能引发 VPB 的设置由 TCE 指导。在更换换能器时,要与以前录像带上的成像平面进行仔细比较,以使成像平面有最少的可能改变。

10 图 5 示出从录像带上捕获的 ECG 迹线实例。就在触发点后(用小垂直线表示,有箭头标出)VPB 显示异常 QRS 复合波。

图 6 示出 VPB 频率(y)作为显示的 MI(x)的函数。用 P3-2 换能器在 HPEN 模式使用了 1:8 ES 触发。平均数得自六个动物。

图 2 示出 VPB(y)频率作为 R 波后相对触发时延(x)的函数。抽样 ECG 迹线画在图的上方供参考。

- 15 在测试 R 波后触发时延的变化效果时使用 1:5 触发以使观察时间最少。这是在四个动物中进行的测试,用 P3-2, MI 为 1.3, 触发间隔为 1:8。测试结果绘于图 2, 示出触发时延相对 R-R 间隔(由心率决定)的关系。0 表示第一 R 波的尖峰, 大约 0.3-0.4 是收缩末期, 1 是下一 R 波的尖峰。每个动物的心率不齐频率都有大变化, 但发现在开始收缩期(A), 当心脏处于不应期时, 没有动物有任何 VPB。
- 20

在这些动物的任何一个中都没有观察到在 VPB 之后的不利事件。

破坏塌陷成像

- 25 由于破坏塌陷成像开始成为用超声造影剂作灌注成像的更常用方法, 对用 P4-2 的 TRI 协议在三个动物中进行了测试, 用 P3-2 的 TIS 作为阳性控制。结果示于表 1。在 TRI 中, 9000 多个破坏脉冲和 68000 多个成像脉冲仅触发了三个 VPB。用 P3-2 换能器的 TIS 所得到的 VPB 频率要高两个数量级。所有触发均在收缩末期完成。图 3A 示出的是

TIS 技术，图 3B 示出的是 TRI 技术。开始收缩期触发，如图 3C 所示，会进一步降低 VPB 的数量。

表 1

触发技术	换能器	触发间隔	MI	触发事件数	VPB 数	VPB/触发
TRI 破坏脉冲	P4-2	1:8	0.8	3155	1	$3.2 \cdot 10^{-4}$
			1.0	3348	0	0
			1.2	3335	2	$6.0 \cdot 10^{-4}$
TRI 成像脉冲	P4-2	1:1	0.4	68862	0	0
TIS	P3-2	1:8	1.3	544	24	0.044
			1.2	302	14	0.046

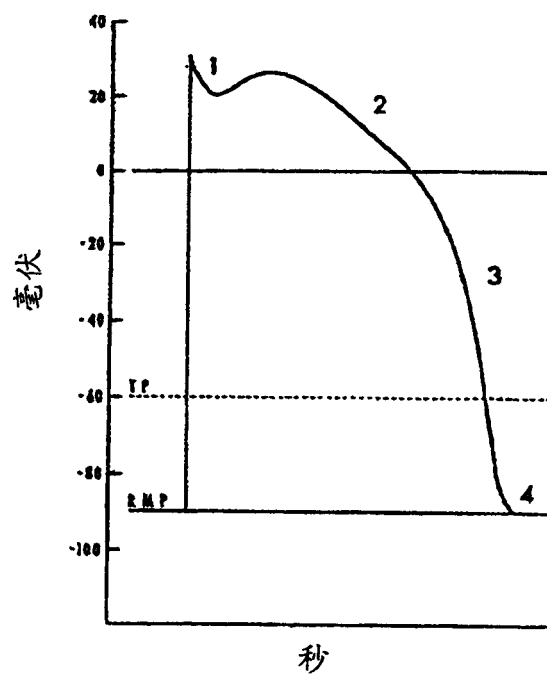


图 1

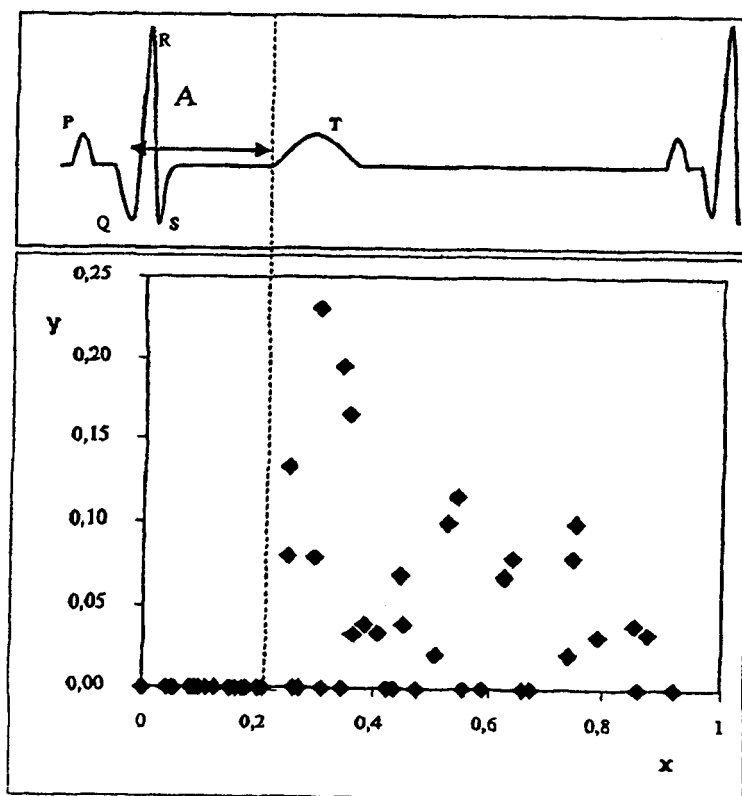


图 2

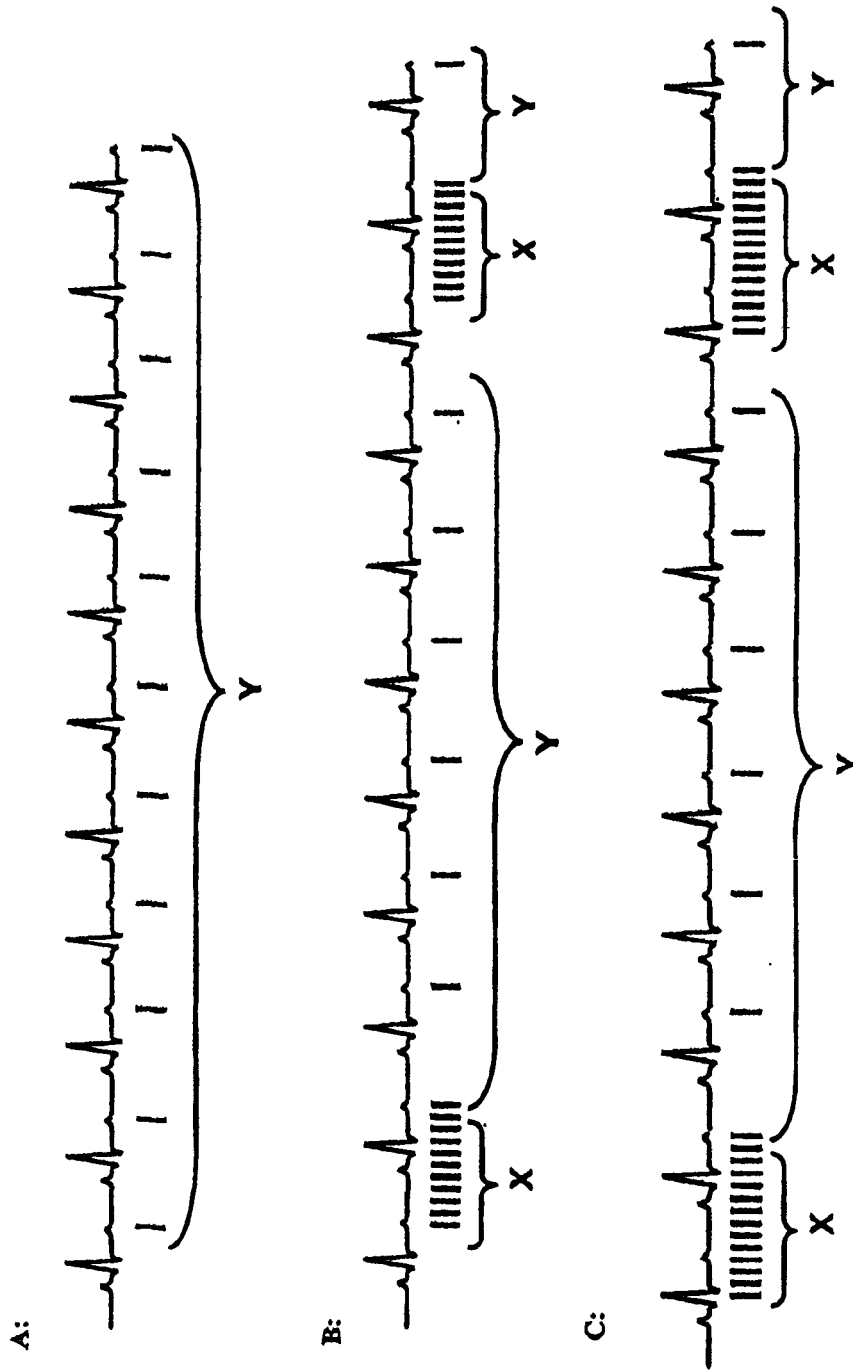


图 3

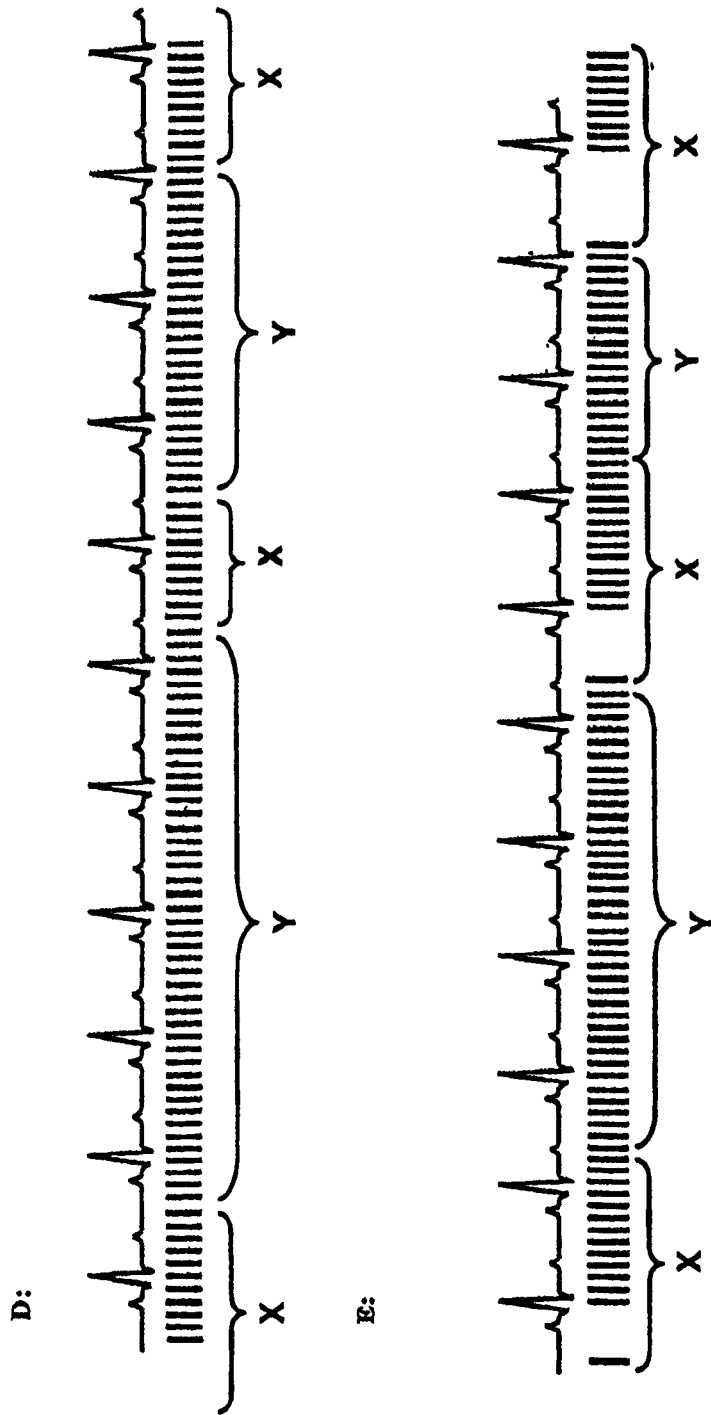


图 4

图 5

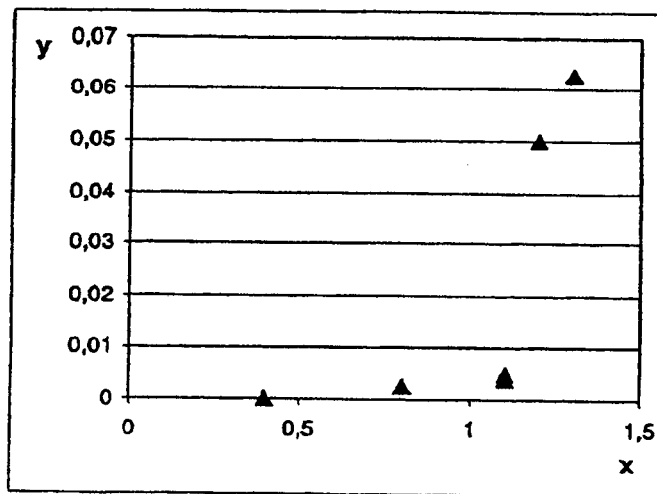
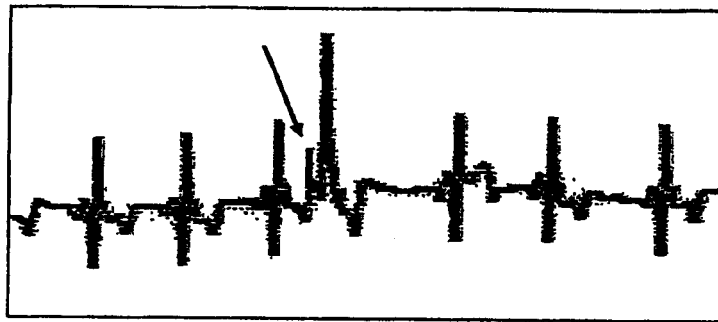


图 6

专利名称(译)	超声触发方法		
公开(公告)号	CN1717201A	公开(公告)日	2006-01-04
申请号	CN200380104480.6	申请日	2003-11-27
[标]申请(专利权)人(译)	安盛药业有限公司		
申请(专利权)人(译)	安盛药业有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	安盛药业有限公司		
[标]发明人	R本迪克森 H拉斯穆森 J奥斯滕森		
发明人	R· 本迪克森 H· 拉斯穆森 J· 奥斯滕森		
IPC分类号	A61B8/06 A61K49/22 A61B		
CPC分类号	A61B8/543		
代理人(译)	杨凯		
优先权	20025737 2002-11-29 NO 20034384 2003-10-01 NO		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及用于心肌成像的触发超声成像方法，将引发心率不齐的风险减至最小。本发明特别针对评估心肌灌注的方法。触发破坏脉冲使之落在心脏的不应期内，而在ECG周期的任何既定时间，最好在收缩末期，触发成像脉冲。

