

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-507947

(P2015-507947A)

(43) 公表日 平成27年3月16日(2015.3.16)

(51) Int.Cl.

A 61 B 8/13 (2006.01)

F 1

A 61 B 8/13

テーマコード(参考)

4 C 6 O 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁)

(21) 出願番号 特願2014-553542 (P2014-553542)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月23日 (2013.1.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年9月22日 (2014.9.22)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/022801
 (87) 國際公開番号 WO2013/112626
 (87) 國際公開日 平成25年8月1日 (2013.8.1)
 (31) 優先権主張番号 61/605,276
 (32) 優先日 平成24年3月1日 (2012.3.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/632,387
 (32) 優先日 平成24年1月23日 (2012.1.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 514185596
 トモウェーブ ラボラトリーズ, インク.
 アメリカ合衆国 77081-4629
 テキサス州 ヒューストン スイート・1
 24 メイプルリッジ・ストリート 65
 50
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 オラエフスキイ, アレクサンダー, エー.
 アメリカ合衆国 77079 テキサス州
 ヒューストン ラングウッド・ドライブ
 755

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】レーザー光音響超音波撮像システム (L o u i s) および使用方法

(57) 【要約】

三次元の断層撮影システムのためのシステム、方法、および、構成要素が本明細書に記載されている。システムは、レーザー超音波システムとレーザー光音響システムを組み込んだデュアルモダリティ撮像システムである。デュアルモダリティ撮像システムは、音速、超音波の減衰、または超音波の後方散乱に基づいて、被験体の身体の関心体積の断層画像を作成するための、および、吸収された光エネルギー密度またはそれに由来し得る様々な定量的パラメータに基づいて、被験体の身体の光吸収係数の分布の光音響断層画像を作成するための手段を含んでいる。同様に、デュアルモダリティ撮像システムを用いて、被験体内で得られる定量的情報のコントラスト、解像度、および精度を増加させるための方法が提供される。方法は、関心体積の外形境界の画像を作成する工程と、音速および/または超音波の減衰と外形体積内で吸収された光エネルギーに基づいて、空間的にまたは一時的に相互記載された画像を生成する工程を含んでいる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- レーザー超音波撮像システムであって、
前記システムは、
a) 吸收された光エネルギーを広帯域の超音波周波数内の短パルスの音響エネルギーに効率的に変換するために構成された、特定の位置に配された光吸収要素を含む超音波エミッターアレイに、短パルスの光エネルギーを送達するための手段、
b) 与えられた時間またはゼロ時間に、既知の振幅と超音波周波数スペクトルを備えた短い超音波パルスを、接触媒質を介して被験体の関心体積に送達するための手段、
c) 前記関心体積またはその周りの位置で前記超音波パルスを検出し、および、超音波パルスを電子信号に変換する広帯域超音波トランスデューサーのアレイを用いて前記超音波パルスが関心体積を通って送信された、または、関心体積から反射された後に、伝播時間、振幅、および超音波周波数スペクトルの1つ以上のパラメータを測定するための手段、
d) 前記電子信号のアナログ増幅およびデジタル記録のための手段、
e) 電子信号の歪みを取り除くために信号処理を行なう手段、
f) 数学的な断層撮影アルゴリズムを用いる画像再構成のための手段、
g) 画像の処理と表示のための手段、
h) データ伝送とシステム制御のための手段を含む、撮像システム。

【請求項 2】

前記システムは、音速、超音波の減衰、または超音波後方散乱の測定されたパラメータに基づいて、薄い組織片の2次元画像をビデオレートでリアルタイムに作成するように構成される、請求項1に記載の撮像システム。

【請求項 3】

前記システムは、音速、超音波の減衰、または、超音波散乱の測定されたパラメータに基づいて、被験体の身体の関心体積の三次元画像を作成するように構成される、請求項1に記載の撮像システム。

【請求項 4】

前記超音波パルスを検出するための前記手段は、リアルタイムの二次元または三次元の画像を獲得、再構成、および表示するために構成された携帯型のプローブを含んでいる、請求項1に記載の撮像システム。

【請求項 5】

デュアルモダリティ撮像システムであって、
前記システムは、
a) 音速、超音波の減衰、または超音波の後方散乱の1つ以上を含むパラメータを用いて、被験体の身体の関心体積の断層画像を作成するように構成された請求項1のレーザー超音波システムを含む第1の手段、および、
b) 吸收された光エネルギー密度のパラメータ、または、光の吸収に由来し得る様々な定量的パラメータを用いて、被験体の身体の光吸収係数の分布の光音響断層画像を作成するための第2の手段を含む、デュアルモダリティ撮像システム。

【請求項 6】

第1の生成手段はレーザーにより発生した超音波を含み、第2の生成手段はレーザーにより発生した光音響を含み、第1と第2の手段は両方とも、レーザーにより発生した超音波とレーザーにより発生した光音響の送達に由来する一次的な圧力波の音響検出のために位置付けられた超広帯域の超音波トランスデューサーアレイを含む、請求項5に記載のデュアルモダリティ撮像システム。

【請求項 7】

レーザーによって発生した超音波によって生成された画像は、組織解剖学、形態学、および構造の断層画像である、請求項6に記載のデュアルモダリティ撮像システム。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

レーザーによって発生した光音響により生成された画像は、ヘモグロビン、酸素ヘモグロビン、水、脂質、タンパク質、およびその他の生物医学的に関心のある分子などの組織機能的な分子の断層画像である、請求項 6 に記載のデュアルモダリティ撮像システム。

【請求項 9】

レーザーによって発生した光音響により生成された画像は、タンパク質、核酸、酵素、および外因性の造影剤で標的化した生体対象の組織を含むそれ以外の分子の断層画像、または、外因性の造影剤の空間分布の画像であり、前記造影剤は、コントラストを増加させるか、あるいは、分子、細胞、または組織を特徴づける、請求項 6 に記載のデュアルモダリティ撮像システム。

【請求項 10】

外因性の前記造影剤は、光、光音響、音響超音波、またはデュアル光音響 - 超音波の造影剤であり、前記造影剤は分子またはナノ粒子のいずれかである、請求項 9 に記載のデュアルモダリティ撮像システム。

【請求項 11】

すべての画像は、空間的に相互記載され、または、一時的に相互記載される、請求項 5 に記載のデュアルモダリティ撮像システム。

【請求項 12】

被験体内で得られる定量的な情報のコントラスト、解像度、および、精度を増加させる撮像方法であって、

前記方法は、

a) 請求項 5 のデュアルモダリティ撮像システムを用いて、被験体内の関心体積の外形境界のレーザー超音波またはレーザー光音響の画像を作成する工程、

b) レーザー超音波またはレーザー光音響の画像に含まれる情報から、外形を描かれた体積境界内での、空間的または一次的に相互記載された音速の画像、または、超音波の減衰の画像を作成する工程、および、

c) 外形を描いた体積境界内での、音速および / または超音波の減衰の分布を用いる画像再構成のアルゴリズムを使用して、吸収された光エネルギーに基づいて、空間的または一時的に相互記載された光音響画像を作成する工程、を含む、方法。

【請求項 13】

レーザー光音響超音波撮像システム (LOUDS) であって、

前記システムは、

a) レーザー超音波モードとレーザー光音響モードの間で切り替え可能なデュアルレーザーソースであって、レーザーソースが超音波モードで超音波エミッターを照らすための高繰返し数の短い光パルス、または、光音響モードで関心体積を照らすための低繰返し数であるが高パルスエネルギーの短い光パルスのいずれかを放射することができる、レーザーソース、

b) 被験体の身体内の関心体積からの一次的な圧力波として伝播した光音響信号と超音波信号を、接触媒質を介して検出するように構成された 1 以上の超広帯域の超音波トランステューサーを含む撮像モジュール、

c) 多くの圧力波を形成するために被験体の身体内の関心体積に対して、撮像モジュールを回転および / または平行移動させる手段であって、前記手段がコンピュータで制御可能であるか、または、手動で制御可能である、手段、

d) 検出された光音響レーザーとレーザー超音波の信号を処理するための、および、処理された信号を、被験体の身体の関心体積の解剖学的および機能的な / 分子の画像へと再構成するための手段、を含む、レーザー光音響超音波撮像システム。

【請求項 14】

被験体の身体または被験体の身体の関心体積の 1 以上の画像、または、重畠した相互記載された画像を表示する手段をさらに含む、請求項 13 に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

レーザー光音響照射は、被験体の身体または被験体の関心体積に対して、直交モード、逆方向モード、順方向モードで行われる、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

【請求項16】

レーザー超音波処理は、被験体の身体または被験体の関心体積に対して、伝送モードまたは順方向モードで、あるいは、反射モードまたは逆方向モードで、あるいは、前記モードの組み合わせで行われる、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

【請求項17】

レーザー波長は、約532nm乃至約1064nmである、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

10

【請求項18】

1つ以上の超広帯域の超音波トランスデューサーは、反響を全く出すことなく、または、最小の反響しか出さずに、超音波信号を検出するように構成される、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

【請求項19】

トランスデューサーアレイは、光音響または超音波のいずれかの画像、あるいは、その両方の画像のより優れたコントラスト、解像度、または定量的精度を達成すべく、様々な種類の画像を獲得するために交換可能である、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

20

【請求項20】

回転手段は前記撮像モジュールを回転させるように構成され、トランスデューサーの検出アレイは、アーチ形のアレイ、または、線形の平面アレイ、または、広角度の指向性を備えた小型の超広帯域超音波トランスデューサーを含む前記アレイ形状の組み合わせを含む、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

【請求項21】

平行移動手段は、撮像モジュールを平行移動させるように構成され、トランスデューサーの検出アレイは、アーチ形のアレイ、または、線形の平面アレイ、または、狭角度の指向性を備えた有限サイズの超広帯域超音波トランスデューサーを含む前記アレイ形状の組み合わせを含む、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

30

【請求項22】

検出された超音波信号を処理および再構成するための手段は、

時間利得制御回路を備えた電子増幅器、

フィールドプログラマブルゲートアレイを備えた多チャンネルのアナログ・デジタル変換器、および、

定量的に正確な体積測定画像を再構成するように構成された撮像モジュール設計および断層撮影アルゴリズムの1つ以上を含む、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

【請求項23】

前記撮像モジュールは、リアルタイムの二次元または三次元の画像を獲得、再構成、および表示するために構成された携帯型のプローブを含む、請求項13に記載のレーザー光音響超音波撮像システム。

40

【請求項24】

被験体の身体または被験体の身体内の関心体積を撮像するための方法であって、

前記方法は、

a) 請求項13のレーザー光音響超音波撮像システムの撮像モジュール内部またはその付近に、身体を位置付ける工程、

b) 被験体の身体の関心体積に、レーザーによって発生したパルスの超音波エネルギーを送達する工程、

c) 放射時間と到着時間との差、放射された振幅と検出された振幅との差、および、放射および検出された超音波パルスの超音波周波数スペクトル間の差を含む1以上のパラメ

50

ータを測定しつつ、送信したまたは反射した超音波圧力波を検出する工程、

d) 被験体の身体の関心体積に、レーザーによって発生したパルスの光エネルギーを送達する工程、

e) 発生時間に対する到着時間、検出された光音響信号の振幅、および、検出された光音響信号の超音波周波数スペクトルを含む1つ以上のパラメータを測定する間に、被験体の身体内部の光吸収によって生成した超音波圧力波を検出する工程、

f) 被験体の身体または被験体の身体の関心体積の付近の複数の位置で、b) 乃至 e) の工程を繰り返すことによって、超広帯域の超音波トランスデューサーの検出アレイでスキャンする工程と、それと同時に、超音波トランスデューサーの検出アレイと光エネルギーまたは超音波エネルギーのソースの相対位置がスキャン中に変化するまたは一定のままであるように、光エネルギーのソースと超音波エネルギーのソースをスキャンする工程、

g) 検出された信号の歪みを取り除くために、検出された超音波信号を処理する工程、および、

h) 処理された信号のデータを用いて、数学的な断層撮影アルゴリズムによって1つ以上の体積測定画像を再構成する工程、を含む、方法。

【請求項25】

光エネルギーのパルスは、所望の空間分解能と等しい被験体の身体または被験体の身体の関心体積内の距離を通る圧力波伝播の時間よりも持続時間が短い、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

スキャンする前記工程は、

a) 吸收された光エネルギーに関連する少なくとも1つの関心体積またはその特徴を測定するために、回転構造の超音波トランスデューサーの第1のアレイを用いて、被験体の身体全体をスキャンする工程、

b) 第1のアレイを、平行移動構造の超音波トランスデューサーの第2のアレイに置き換える工程、および、

c) その機能的な分子の分布および濃度に関連付けられる定量的情報を取得するのに十分な高解像度で少なくとも1つの関心体積をスキャンする工程、を含む、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

1つ以上の体積測定画像は、関心体積または被験体の身体の三次元画像であるか、あるいは、三次元の関心体積を通る二次元の薄片、あるいは、関心体積内の関心分子の一次元プロファイルですらある、請求項24に記載の方法。

【請求項28】

少なくとも1つの関心体積は、腫瘍、リンパ節、血管循環ネットワーク、または脳である、請求項24に記載の方法。

【請求項29】

レーザー光音響またはレーザー超音波の画像は、治療処置または外科的介入のガイドンスのためのフィードバックを提供する、請求項24に記載の方法。

【請求項30】

パルスの光エネルギーを送達する工程は、シーケンスであろうがトグルであろうが、光の多くの波長で行なわれる、請求項24に記載の方法。

【請求項31】

それ以外のエネルギーは、約1nm乃至約1mの波長を備えた電磁エネルギーである、請求項24に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本国際出願は、2012年3月1日に出願された米国仮特許出願61/632,387

10

20

30

40

50

号と、2012年1月23日に出願され放棄された米国仮特許出願61/605,276号の優先権を、米国特許法第119条(e)の下で主張するものであり、これらの文献の全体は引用によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本発明は、生物医学撮像の分野に関し、検査中の身体の一部に関する包括的な医療情報を提供することができる断層撮影システムに使用される設計と方法を示す。より具体的には、本発明は、被験体または被験体の一部または身体部分の三次元の断層撮影のために、レーザー光音響超音波撮像システム(LOUIS)を提供する。

(関連技術の詳細)

10

【0003】

ヒトまたは動物の被験体の身体の内部構造を撮像することは、多くの発明のテーマであった。被験体の身体の組織内での光子の吸収によって誘発される、超音波圧力波、光子波、および、音波を用いるシステムがある。しかしながら、先行技術は、組織の正常または異常な機能に関する情報と同時に、解剖学的構造(形態学)と分子構成に関する包括的な情報を提供することができるシステムに欠けている。最も詳細かつ包括的な情報は、高解像度の三次元マップによって与えられ、このような三次元マップがリアルタイムで、すなわち、特定の変化が被験体の身体で生じるのにかかる時間よりも早く与えられる場合に、情報はとりわけ貴重である。医学的に重要な変化は、数分もの長い時間、および、ほんの一瞬もの短い時間といった時間尺度で、被験体の身体に生じることがある。したがって、もっとも理想的なシステムは、被験体の身体の、または、被験体の身体の最小の特定の臓器の詳細な(高解像度の)三次元の機能的または解剖学的マップ(画像)を提供することができる。

20

【0004】

金属、セラミックス、および纖維-エポキシ複合物のような材料の非破壊評価のために設計されたレーザー超音波方法およびシステムが文献で議論されている。しかしながら、これらのシステムは、三次元の断層撮影システムではなく、生物医学撮像に使用することができる設計でもない。超音波パルスのレーザーを生成するための方法および材料は、先行技術(7)で議論されており、医学分野の3Dおよび2Dの超音波撮像でそのようなパルスを応用するという提案がO'Donnellのグループによって提案されている。しかしながら、先行技術には、フィルタ処理された背景投射断層撮影などの再構成断層撮影の、および、レーザーパルスを用いて超広帯域の超音波を最も効率的に生成するための材料の層の特徴すべてのアルゴリズムによって、生体対象の容積を視覚化することができる3Dレーザー超音波断層システムについての設計の記載がない。三次元の超音波断層法は、生物医学撮像、とりわけ、乳癌の体積測定(Volumetric)撮像に提唱されてきた。しかしながら、これらのシステムでの超音波パルスは、圧電素子に電圧パルスを印加することによって生成される。

30

【0005】

光音響断層撮影法は、組織光学的特性の差に基づいて動物とヒトの組織と臓器をインピボおよびインビトロで撮像するために、生物医学用途で使用される。光音響断層撮影法は、機能的な分子撮像の貴重なモダリティになる可能性を秘めている。機能的な分子撮像の本質は、医学分野の対象となる様々な分子の分布と濃度の定量的情報(マップ)を提供することである。例えば、組織中のヘモグロビンおよびoxy-ヘモグロビン(oxy-hemoglobin)の濃度分布は、組織が正常に機能しているかどうか、あるいは、組織が損傷しているまたは悪性であるかどうかを示している。セル膜中の特定のタンパク質受容体の分布は、分子生物学または細胞に対する洞察を与え、ヒトの疾患を処置する薬剤および治療方法を検討するのに役立つ。

40

【0006】

レーザー光音響撮像システムおよび方法は、Oravecky等(8、9)、Krueger等(10-11)、それ以外のもの(12-18)によって開示してきた。しかし

50

ながら、先行技術は、レーザー超音波およびレーザー光音響の断層撮影を1つの撮像モジュールで組み合わせ、2つのモダリティを用いて獲得および再構成した体積測定画像の自然な相互記載（coreregistration）を可能にし、それによって内科医または生物医学研究者に、最も包括的で、解剖学的、機能的、および、分子の情報を提供する、3D断層撮影システムについての記載を欠いている。

【0007】

先行技術は、レーザー光音響撮像とレーザー超音波撮像を組み合わせる考えについて限定された情報を包含している。具体的には、モスクワ州立大学のKarabutovのグループは、両方の画像モダリティで使用することができる組み合わせたアレイを提案した。しかしながら、提案された設計は、ある特定の深さに焦点を合わせた単一のトランステューサーに基づいた走査システムに限定されていた（19）。たとえこの設計が三次元の断層撮影法ではなく単一のトランステューサーのためにのみに示されたものであっても、この設計は、一次元の深さのプロファイリングに、潜在的には二次元の撮像にしか用いることができない。この設計は最初の公開から数年経ってもアイディアのままである。なぜなら、おそらく、生物医学用途でのこのシステムの有用性を制限する多くの技術的な欠点に著者達自身が気付いたからであろう。

【0008】

この設計の主な欠点はアレイが1本の線に焦点を合わせていることであり、薄片の完全な2D画像を得るのに長い時間がかかるてしまい、実用的ではない。さらに、設計上の主要な問題は、レーザーパルスが強吸収ポリマー層に当たって、レーザーパルスが組織表面に直接送達されないため、上記のように、光音響撮像にこの設計を使用することができないということである。したがって、たとえ論文が結合したレーザー超音波および光音響システムを暗に意味しているとしても、提案されたアレイは、産業資材のレーザー超音波による非破壊評価向けに開発された設計に似たレーザー超音波撮像にしか使用することができない。

【0009】

数年間苦労して研究されたにもかかわらず、生物学的組織、臓器、および、身体の包括的で詳細な遮るものない高解像度の体積測定写真を提供することによって、治療介入の間およびその後に生じる変化の検出の感受性、生物医学的診断の特異性、および、特徴付けを改善することが可能な撮像技術の開発を求める差し迫ったニーズがある。とりわけ乳癌の検出および処置には、必要とされる技術が欠けている。乳癌の現在の問題は無数にあり（1-5）、すなわち、乳房の腫瘍の大部分（～20%）がX線による乳房撮影で見逃されており、とりわけ若い女性の高濃度乳腺（dense breast）では見逃されており、（2）生検の約75%が不必要であり、超音波ガイド生検の不十分なコントラストのせいで癌が見逃され、抗癌化学療法や他の治療の有効性を評価する迅速かつ安全な機能的な撮像技術が欠けている。他の多くの疾患（アテローム性動脈硬化症並びに末梢血管疾患、心臓病並びに脳卒中、糖尿病、およびやけど）の診断と処置、および、（癌生物学、血液学、神経病学、および創薬、並びに、検査における）生物医学研究は、包括的な3D断層撮影システムから利益を得ることができる。

【0010】

先行技術のシステムが、臨床的に実行可能なレーザー光音響超音波撮像システム（LOUIS）の設計と開発の土台を提供するものであってもよいが（19と20）、以前に開発された光音響撮像システムおよびレーザー超音波監視システムは、解像度と感受性が制限されており、視野が限られており、定量的情報の精度が低く、画像平面の範囲外にあった物体を画像平面に投影することに関連したアーチファクトを抱えており、および、音の速度の分布に関する詳細な情報を提供することができない。

【0011】

したがって、これらの制限を克服する、改良型の三次元の断層撮影システムの必要性が当該技術分野で認識されている。とりわけ、先行技術には、限定されないが、癌の検出またはスクリーニング、抗癌治療のモニタリング、血管疾患の検出および特徴付け、薬物分

布のモニタリング、ナノ粒子または造影剤の分布、および、生理学的並びに病理学的プロセスなどの多くの生物医学的用途に役立つレーザー超音波およびレーザー光音響の断層撮影を組み合わせた断層撮影システムが欠けている。本発明はこの長年のニーズと先行技術分野での要望を満たすものである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明はレーザー超音波撮像システムを対象としている。撮像システムは、吸収した光エネルギーを、超音波周波数の広帯域内の短パルスの音響エネルギーに効率的に変換するように構成された特定の位置に配された光吸収要素を随意に含む超音波エミッターのアレイに短パルスの光エネルギーを送るための手段を含む。撮像システムは、所定の時間またはゼロ時間に、既知の振幅と超音波周波数スペクトルを備えた短い超音波パルスを、接触媒質 (a coupling medium) を介して被験体の関心体積に送達するための手段を含む。撮像システムは、前記関心体積またはその周りの位置で超音波パルスを検出し、超音波パルスが、超音波パルスを電子信号に変換する広帯域超音波トランスデューサーのアレイを用いて、関心体積を通って送信された、または、関心体積から反射された後に、伝播時間、振幅、および超音波周波数スペクトルの1つ以上のパラメータを測定するための手段を含む。撮像システムは、電子信号のアナログ増幅とデジタル記録のための、および、電子信号の歪みを取り除くために信号処理を行うための手段を含む。撮像システムは、数学的な断層撮影アルゴリズムを用いた画像再構成のための手段と、画像の処理と表示、およびデータ伝送とシステム制御のための手段を含む。

10

20

30

30

【0013】

本発明はデュアルモダリティ (dual modality) 撮像システムも対象としている。デュアルモダリティ撮像システムは、音速、超音波の減衰、または超音波の後方散乱の1つ以上を含むパラメータを用いて、被験体の身体の関心体積の断層画像を作成するように構成された本明細書に記載のレーザー超音波システムを含む第1の手段を含んでいる。デュアルモダリティ撮像システムは、吸収された光エネルギー密度のパラメータ、または、光の吸収に由来し得る様々な定量的パラメータを用いて、被験体の身体の光吸収係数の分布の光音響断層画像を作成するための第2の手段を含む。

【0014】

本発明は、被験体内で得られた定量的情報のコントラスト、解像度、および精度を増加させるための撮像方法をさらに対象としている。方法は、本明細書に記載されたデュアルモダリティ撮像システムを用いて、被験体の関心体積の外形境界のレーザー超音波またはレーザー光音響の画像を作成する工程を含む。外形を描いた体積境界内の、音速の空間的または一次的に相互記載された画像、ならびに/あるいは、超音波の減衰の画像は、レーザー超音波またはレーザー光音響の画像に含まれる情報から作成され、空間的または一時に相互記載された光音響画像は、外形を描いた体積境界内の音速および/または超音波の減衰の分布を用いる画像再構成のアルゴリズムを使用して、吸収された光エネルギーに基づいて作成される。

【0015】

本発明はさらに、レーザー光音響超音波撮像システム (LOUIS) も対象としている。LOUIS撮像システムは、レーザー超音波モードとレーザー光音響モードの間で切り替え可能なデュアルレーザーソースを含み、レーザーソースは、超音波モードで超音波エミッターを照らすための高繰返し数 (high repetition rate) の短い光パルス、または、光音響モードで関心体積を照らすための低繰返し数であるが高パルスエネルギーの短い光パルスのいずれかを放射するように構成される。LOUIS撮像システムは、被験体の身体内の関心体積からの一次的な圧力波として伝播した光音響信号と超音波信号を、接触媒質を介して検出するように構成された1以上の超広帯域の超音波トランスデューサーを含む撮像モジュールを含む。LOUIS撮像システムは、多くの圧力波を形成するために被験体の身体内の関心体積に対して、撮像モジュールを回転および/

40

50

または平行移動させる手段を含み、前記手段はコンピュータで制御可能であるか、または、手動で制御可能である。LOUIS撮像システムは、検出されたレーザー光音響とレーザー超音波の信号を処理するための、および、処理された信号を、被験体の身体の関心体積の解剖学的および機能的な／分子の画像へと再構成するための手段を含む。本発明は、被験体の身体または被験体の身体の関心体積の1以上の画像、または、重畳した相互記載された画像を表示する手段をさらに含むLOUIS撮像システムを対象としている。

【0016】

本発明はさらに、被験体の身体、または、被験体の身体の関心体積を撮像するための方法も対象としている。方法は、本明細書に記載のレーザー光音響超音波撮像システムの撮像モジュール内部またはその近くに、被験体の身体を位置付ける工程、被験体の身体の関心体積に、レーザーにより発生したパルスの超音波エネルギーを送達する工程、および、放射時間と到着時間との差、放射された振幅と検出された振幅との差、および、放射および検出された超音波パルスの超音波周波数スペクトル間の差を含む1以上のパラメータを測定しつつ、送信したまたは反射した超音波圧力波を検出する工程を含んでいる。その後、光エネルギーのレーザーにより発生したパルスの送達は、被験体の身体の関心体積に送達され、被験体の身体内部の光吸収によって生成された超音波圧力波は、発生時間に対する到着時間、検出された光音響信号の振幅、および、検出された光音響信号の超音波周波数スペクトルを含む1つ以上のパラメータを測定する間に検出される。被験体の身体または被験体の身体の関心体積は、被験体の身体または被験体の身体の関心体積の付近の複数の位置でそれよりも前の工程を繰り返すことによって、超広帯域の超音波トランスデューサーの検出アレイでスキャンされ、それと同時に、超音波トランスデューサーの検出アレイと光エネルギーまたは超音波エネルギーのソースの相対位置がスキャン中に変化するまたは一定のままであるように、光エネルギーのソースと超音波エネルギーのソースをスキャンする。検出された超音波信号の処理は、検出された信号の歪みを取り除くために処理され、および、1つ以上の体積測定画像は、処理された信号のデータを用いて数学的な断層撮影アルゴリズムによって再構成される。

【0017】

本発明の他のさらなる態様、特徴、および利点は、開示目的で与えられた本発明の現在のところ好ましい実施形態の以下の記載から明白になるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0018】

本発明の上で列挙された特徴、利点、および目的と、それ以外のことと同様に明らかにされ、達成され、詳細に理解することができるところから、上記で簡潔に要約された本発明の具体的な記載と特定の実施形態は、添付の図面で例証されるその特定の実施形態を参照することにより含まれてもよい。これらの図は明細書の一部を形成する。しかしながら、添付の図が本発明の好ましい実施形態を例証しており、したがって、その範囲に限定するものと考慮するものではないことに留意する。

【0019】

【図1】超音波画像(1A)、光音響画像(1B)、および乳房X線撮影像(1C)での、女性の右の乳癌の二次元画像を描いている。

【図2】組み立てられたレーザー光音響超音波システムを示す。

【図3】一体化した直線的な平面とアーク形状のトランスデューサー(3A)、および、アーク形状のトランスデューサーアレイ(3B)を備えた、三次元のレーザー光音響超音波システム(LOUIS-3D)向けの撮像モジュールを描いている。

【図4】レーザー超音波エミッターのそれぞれ背面図、正面図、および側面図である。

【図5】高振幅(5A)、超広帯域周波数スペクトル(5B)、および、広指向性(5C)のDelta超音波パルスの発生を描いている。

【図6】高熱膨張および高音速の液体と固体向けのGruneisenパラメータの表である。

【図7】撮像モジュールを含む携帯式のプローブを描く。

10

20

30

40

50

【図 8】電気的に発生した（8A）、および、レーザーで発生した（8B）超音波パルスと、8Bに対応する周波数スペクトル（8C）のグラフである。

【図 9】3本の交差した馬の髪の毛（9A）と1本の髪の毛の光音響画像輝度の断面（9B）を描いている。

【図 10】P Z T（10A）と、単結晶PMNセラミック（10B）の超音波トランスデューサーの光音響特性を描いている。

【図 11】インビボのマウスの皮膚の外形の三次元の光音響画像の2D投影図である。

【図 12】胸部をシミュレートするファントムにおける音速（12A）と超音波の減衰（12B）の分布を例証している。

【図 13】マウス本体の光音響画像の2D投影図である。

【図 14】動物の身体の血管の3D LOUIS画像の2D投影図である。

【図 15】生きているマウスの脳血管の光音響画像である。

【図 16】GNR - PEG - Hceptinの注射の前（16B）および注射後（16C）の乳腺腫瘍（16A）の造影剤を使用した3D光音響画像の2D投影図である。

【図 17】LOUIS - 3Dで獲得および再構成された胸部の3Dレーザー光音響画像である。

【図 18】光音響画像再構成アルゴリズムを例証している。

【図 19】標準的なフィルタ補正逆投影アルゴリズム（19A）、および、図18に詳述されるようなフィルタ補正逆投影アルゴリズム（19B）によって再構成されたマウスの血管の光音響画像である。

【図 20】フィルタ補正逆投影アルゴリズムと測定された信号データ（20A）の全セットを使用して、および、データ・セットのわずか1/4（20B）の部分しか用いない反復的アルゴリズムを使用して再構成された画像である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本明細書で使用されているように、明細書「1つ（（a）または（an））」は1つ以上を意味してもよい。

【0021】

本明細書で使用されるように、請求項において、「含む（comprising）」という単語と共に使用されるとき、単語「1つ（（a）または（an））」は1以上を意味してもよい。

【0022】

本明細書で使用されるように、「別の（another）」または「他の（other）」は、少なくとも第2のまたはそれ以上の同じまたは異なる請求項の要素またはその構成要素を意味してもよい。同様に、文脈でそれ以外の方法で明白に示されていなければ、「または（or）」は、「および（and）」を含むよう意図されている。「含む（comprise）」は「含む（include）」を意味する。

【0023】

本明細書で使用されているように、用語「約（about）」は数値を指しており、明示されているかどうかにかかわらず、例えば、全ての数字、分数、および割合を含んでいる。用語「約」は一般に、列挙された値と同等である（例えば、同じ機能または結果を有する）と当業者がみなす数値範囲（例えば、列挙された値の+/-5~10%）を指す。幾つかの例においては、用語「約」は、最も近い有効数字まで四捨五入される数値を含んでもよい。

【0024】

本明細書で使用されているように、「コンピュータ」または「コンピューターシステム」との用語は、メモリ、プロセッサ、ディスプレイ、および、少なくとも1つの有線または無線のネットワーク接続を含む、任意のネットワーク化可能な卓上または携帯型の電子デバイスを指す。当該技術分野で知られているように、プロセッサは、コンピューターメモリーに目に見える形で保存された、または、任意の既知のコンピュータ可読媒体に目に

10

20

30

40

50

見える形で保存された、任意のソフトウェアプログラム、または、アプリケーション、または、プロセスを含む命令を実行するように構成される。

【0025】

本明細書で使用されているように、用語「被験体」とは、撮像、例えば、レーザー光音響超音波撮像が行なわってもよい、ヒトまたは他の哺乳動物または動物、あるいは、それらの任意の部分または身体部分を指す。

【0026】

本発明の1つの実施形態では、レーザー超音波撮像システムが提供され、該システムは、a) 吸收された光エネルギーを広帯域の超音波周波数内の短パルスの音響エネルギーに効率的に変換するために構成された、特定の位置に配された光吸收要素を随意に含む超音波エミッターアレイに、短パルスの光エネルギーを送達するための手段、b) 所定の時間またはゼロ時間に、既知の振幅と超音波周波数スペクトルを備えた前記短い超音波パルスを、接触媒質を介して被験体の関心体積に送達するための手段、c) 前記関心体積またはその周りの位置で前記超音波パルスを検出し、超音波パルスを電子信号に変換する広帯域超音波トランスデューサーのアレイを用いて前記超音波パルスが関心体積を通って送信された、または、関心体積から反射された後に、伝播時間、振幅、および超音波周波数スペクトルの1つ以上のパラメータを測定するための手段、d) 前記電子信号のアナログ増幅およびデジタル記録のための手段、e) 電子信号の歪みを取り除くために信号処理を行う手段、f) 数学的な断層撮影アルゴリズムを用いる画像再構成のための手段、g) 画像の処理と表示のための手段、h) データ伝送とシステム制御のための手段を含む。

10

20

30

【0027】

この実施形態では、システムは、音速、超音波の減衰、または超音波後方散乱の測定されたパラメータに基づいて、薄い組織片の2次元画像をビデオレート(video rate)でリアルタイムに作成するように構成されてもよい。同様に、この実施形態において、システムは、音速、超音波の減衰、または、超音波散乱の測定されたパラメータに基づいて、被験体の身体の関心体積の三次元画像を作成するように構成されてもよい。この実施形態の一態様では、超音波パルスを検出するための手段は、リアルタイムの二次元または三次元の画像を獲得、再構成、および表示するために構成された携帯型のプローブを含んでいる。

【0028】

本発明の別の実施形態では、デュアルモダリティ撮像システムが提供され、該システムは、a) 音速、超音波の減衰、または超音波の後方散乱の1つ以上を含むパラメータを用いて、被験体の身体の関心体積の断層画像を作成するように構成された本明細書に記載のレーザー超音波システムを含む第1の手段、および、b) 吸收された光エネルギー密度のパラメータ、または、光の吸収に由来し得る様々な定量的パラメータを用いて、被験体の身体の光吸収係数の分布の光音響断層画像を作成するための第2の手段を含んでいる。

40

【0029】

この実施形態では、第1の生成手段はレーザーにより発生した超音波を含んでもよく、第2の生成手段はレーザーにより発生した光音響を含んでもよく、第1と第2の手段は両方とも、レーザーにより発生した超音波とレーザーにより発生した光音響の送達に由来する一次的な圧力波の音響検出のために位置付けられた超広帯域の超音波トランスデューサーのアレイを含んでもよい。とりわけ、画像はレーザーによって発生した超音波によって生成されてもよく、組織解剖学、形態学、および構造の断層画像である。この実施形態の一態様において、画像はレーザーによって発生した光音響により生成されてもよく、ヘモグロビン(酸素ヘモグロビン)、水、脂質、タンパク質、およびその他の生物医学的に関心のある分子などの組織機能的な分子の断層画像である。別の態様では、画像は、レーザーによって発生した光音響により生成されてもよく、タンパク質、核酸、酵素、および外因性の造影剤で標的化した生体対象の組織を含むそれ以外の分子の断層画像、または、外因性の造影剤の空間分布の画像であり、造影剤は、コントラストを増加させるか、あるいは、分子、細胞、または組織を特徴づける。外因性の造影剤の代表的な例は、光、光音響、

50

音響超音波、またはデュアル光音響 - 超音波の造影剤であり、造影剤は分子またはナノ粒子のいずれかである。本発明のすべての実施形態および態様において、画像は、空間的に相互記載されてもよく、または、一時的に相互記載されてもよい。

【 0 0 3 0 】

本発明のまた別の実施形態では、被験体内で得られる定量的な情報のコントラスト、解像度、および、精度を増加させる撮像方法が提供され、該方法は、a) 本明細書に記載のデュアルモダリティ撮像システムを用いて、被験体内の関心体積の外形境界のレーザー超音波またはレーザー光音響の画像を作成する工程、b) レーザー超音波またはレーザー光音響の画像に含まれる情報から、外形を描かれた体積境界内での、空間的または一次的に相互記載された音速の画像、または、超音波の減衰の画像を作成する工程、および、c) 外形を描いた体積境界内での、音速および / または超音波の減衰の分布を用いる画像再構成のアルゴリズムを使用して、吸収された光エネルギーに基づいて、空間的または一時的に相互記載された光音響画像を作成する工程、を含む。

10

【 0 0 3 1 】

本発明のまた別の実施形態では、レーザー光音響超音波撮像システム (L O U I S) が提供され、該システムは、a) レーザー超音波モードとレーザー光音響モードの間で切り替え可能なデュアルレーザーソースであって、レーザーソースは、超音波モードで超音波エミッターを照らすための高繰返し数の短い光パルス、または、光音響モードで関心体積を照らすための低繰返し数であるが高パルスエネルギーの短い光パルスのいずれかを放射することができる、レーザーソース、b) 被験体の身体内の関心体積からの一次的な圧力波として伝播した光音響信号と超音波信号を、接触媒質を介して検出するように構成された 1 以上の超広帯域の超音波トランスデューサーを含む撮像モジュール、c) 多くの圧力波を形成するために被験体の身体内の関心体積に対して、撮像モジュールを回転および / または平行移動させる手段であって、前記手段が、コンピュータで制御可能であるか、または、手動で制御可能である、手段、d) 検出された光音響レーザーとレーザー超音波の信号を処理するための、および、処理された信号を、被験体の身体の関心体積の解剖学的および機能的な / 分子の画像へと再構成するための手段を含む。本発明は、関連するレーザー光音響超音波撮像システムを対象としており、該システムは、被験体の身体または被験体の身体の関心体積の 1 以上の画像、または、重畠した相互記載された画像を表示する手段をさらに含む。この実施形態に加え、L O U I S 撮像システムは、被験体の身体または被験体の身体の関心体積の 1 以上の画像、または、重畠した相互記載された画像を表示する手段を含む。

20

【 0 0 3 2 】

両方の実施形態において、レーザー光音響照射は、被験体の身体または被験体の関心体積に対して、直交モード、逆方向 (b a c k f o r w a r d) モード、順方向 (f o r w a r d) モードで行われてもよい。同様に、レーザー超音波処理は、被験体の身体または被験体の関心体積に対して、伝送モードまたは順方向モードで、あるいは、反射モードまたは逆方向モード、あるいは、これらのモードの組み合わせで行われてもよい。加えて、レーザー波長は、約 5 3 2 n m 乃至約 1 0 6 4 n m であってもよい。さらに、1 つ以上の超広帯域の超音波トランスデューサーは、反響 (r e v e r b e r a t i o n s) を全く出すことなく、または、最小の反響しか出さずに、超音波信号を検出するように構成されてもよい。またさらに、トランスデューサーアレイは、光音響または超音波のいずれかの画像、あるいは、その両方の画像のより優れたコントラスト、解像度、または定量的精度を達成すべく、様々な種類の画像を獲得するために交換可能であってもよい。

30

【 0 0 3 3 】

同様に、両方の実施形態において、検出された超音波信号を処理および再構成するための手段は、時間利得制御 (t i m e - g a i n - c o n t r o l) 回路を備えた電子増幅器、フィールドプログラマブルゲートアレイを備えた多チャンネルのアナログ - デジタル変換器、および、定量的に正確な体積測定画像を再構成するように構成された撮像モジュール設計および断層撮影アルゴリズムの 1 つ以上を含んでいる。

40

50

【0034】

これらの実施形態の一態様において、回転手段は撮像モジュールを回転させるように構成されてもよく、トランスデューサーの検出アレイは、アーチ形のアレイ、または、線形の平面アレイ、または、広角度の指向性を備えた小型の超広帯域超音波トランスデューサーを含む前記アレイ形状の組み合わせを含む。別の態様において、平行移動手段は、撮像モジュールを平行移動させるように構成されてもよく、トランスデューサーの検出アレイは、アーチ形のアレイ、または、線形の平面アレイ、または、狭角度の指向性を備えた有限サイズの超広帯域超音波トランスデューサーを含む前記アレイ形状の組み合わせを含んでいる。加えて、これらの実施形態および態様において、撮像モジュールは、リアルタイムの二次元または三次元の画像を獲得、再構成、および表示するために構成された携帯型のプローブを含んでいる。

10

【0035】

本発明のまた別の実施形態では、被験体の身体または被験体の身体内の関心体積を撮像するための方法が提供され、該方法は、a) 上記のレーザー光音響超音波撮像システムの撮像モジュール内部またはその付近に、身体を位置付ける工程、b) 被験体の身体の関心体積に、レーザーによって発生したパルスの超音波エネルギーを送達する工程、c) 放射時間と到着時間との差、放射された振幅と検出された振幅との差、および、放射および検出された超音波パルスの超音波周波数スペクトル間の差を含む1以上のパラメータを測定しつつ、送信したまたは反射した超音波圧力波を検出する工程、d) 被験体の身体の関心体積に、レーザーによって発生したパルスの光エネルギーを送達する工程、e) 発生時間に対する到着時間、検出された光音響信号の振幅、および、検出された光音響信号の超音波周波数スペクトルを含む1つ以上のパラメータを測定する間に、被験体の身体内部の光吸收によって生成した超音波圧力波を検出する工程、f) 被験体の身体または被験体の身体の関心体積の付近の複数の位置で、b) 乃至e) の工程を繰り返すことによって、超広帯域の超音波トランスデューサーの検出アレイでスキャンする工程と、それと同時に、超音波トランスデューサーの検出アレイと光エネルギーまたは超音波エネルギーのソースの相対位置がスキャン中に変化するまたは一定のままであるように、光エネルギーのソースと超音波エネルギーのソースをスキャンする工程、g) 検出された信号の歪みを取り除くために、検出された超音波信号を処理する工程、および、h) 処理された信号のデータを用いて、数学的な断層撮影アルゴリズムによって1つ以上の体積測定画像を再構成する工程、を含んでいる。

20

【0036】

この実施形態では、光エネルギーのパルスは、所望の空間分解能(spatial resolution)と等しい、被験体の身体または被験体の身体の関心体積内の距離を通る圧力波伝播の時間よりも持続時間が短くてもよい。同様に、別のエネルギーは、約1nm乃至約1mの波長を備えた電磁エネルギーであってもよい。加えて、1つ以上の体積測定画像は、関心体積または被験体の身体の三次元画像であってもよく、あるいは、三次元の関心体積を通る二次元の薄片、または、関心体積内の対象分子の一次元プロファイルですらあってもよい。さらに、少なくとも1つの関心体積は、腫瘍、リンパ節、血管循環ネットワーク、または脳であってもよい。またさらなるレーザー光音響またはレーザー超音波の画像は、治療処置または外科的介入のガイダンスのためのフィードバックを提供することもある。

30

【0037】

この実施形態において、スキャン工程は、a) 吸收された光エネルギーに関連する少なくとも1つの関心体積またはその特徴を測定するために、回転構造の超音波トランスデューサーの第1のアレイを用いて、被験体の身体全体をスキャンする工程、b) 第1のアレイを、平行移動構造の超音波トランスデューサーの第2のアレイに置き換える工程、および、c) その機能的な分子の分布および濃度に関連付けられる定量的情報を取得するに十分な高解像度で少なくとも1つの関心体積をスキャンする工程、を含んでいる。同様に、パルス化した光エネルギーを送達する工程は、シーケンスであろうがトグルであろうが

40

50

、光の多くの波長で行なわってもよい。

【0038】

本明細書では、レーザー光音響断層撮影（OAT）およびレーザー超音波断層撮影（UST）を含む、デュアルモダリティまたはマルチモダリティの三次元の（3D）断層撮影または撮像システムである。この三次元の断層撮影システムは、検査中に被験体の身体の一部に関する包括的な生物医学的情報を提供する。より具体的には、システムは、検査中の被験体の身体の一部の解剖学的構造を示す三次元の分布、被験体の身体の生物組織中の機能的に重要な分子の分子構成および分布を再構成するために、レーザー超音波およびレーザー光音響撮像の原理を利用する。断層画像はすべて相互に関連付けられ、空間的に相互記載される。時間とともに変化する動的なプロセスについては、一時的な相互記載を行うことができ、その結果、解剖画像と分子画像を所定の時間に重畳することができる。さらに、被験体の身体（すなわち、皮膚）の外形の光音響画像を用いて、超音波画像のより正確な再構成を与え、今度は超音波画像が、対象分子の体積分布の光音響画像のより正確な再構成を与える。

10

【0039】

本発明は、先行技術では議論されていない、レーザーパルスで超広帯域の超音波を最も効率的に生成するための材料層の特徴全てを記載している。その特徴とは、ミクロンで測定されたレーザーによって照射された材料層の非常に薄い厚みであり、非常に薄い材料層内でさえ十分な光エネルギーを吸収することができるよう選択されたレーザー波長の非常に強力な光吸収であり、および、照射された層の材料について、高熱音響効率パラメータ、

20

【0040】

【数1】

$$\Gamma = \frac{c_0^2 \beta^*}{C_p}$$

または、レーザーで照射された層を囲む媒体の高熱音響効率（しばしばGruneisenパラメータと呼ばれる）である。高い Γ は、高熱弾性膨張係数、 β 、および、音の迅速な（速い）速度、および、低熱容量によって達成可能である。最大効率を達成するためには、これらの特性を1つの設計で組み合わせなければならない。

30

【0041】

本発明は、ハイコントラストかつ高解像度で、対象の生体対象、例えば、組織、細胞、被験体の身体、臓器についての包括的な体積測定情報を取得して表示する三次元断層撮影システムを提供する。最適な撮像条件下でこの情報を得ることができる深さは6-7cmまでであり、これは、同様の解像度の純粋な光学の撮像の深さよりも著しく深い。撮像がこの深さで行われることから、14cmもの大きなヒトの胸などの生体対象を視覚化することができる。LOUIS画像から得ることができる情報は、解剖学的な、すなわち、構造または形態の情報と、血液中のヘモグロビン分布およびヘモグロビン中の酸化レベルに関する機能的な情報とを含んでいる。LOUISはさらに、分子特異性を備えた生体対象の画像、すなわち、関心分子の分布の画像を提供することもできる。

40

【0042】

これらの分子がLOUISで利用されるレーザーパルスの波長範囲内で十分な固有の光吸収を有していない場合、特定の分子プローブまたは他の高親和性ベクトルによってこれらの分子を標的化した造影剤を使用することができる。LOUIS造影剤は、分子、ナノ粒子、ナノバブル、またはこれらの組み合わせである。光音響超音波造影剤は一般に、生体対象において、または、LOUIS画像のコントラストを向上させるために使用可能な任意の物質または構造において、高光吸収を有する、および/または、高熱音響効率を利用する、および/または、超音波を散乱、反射、または、吸収する、あるいは、音の速度を変化させる高い能力を有する、プローブである。

【0043】

50

3 D の生物医学撮像のための超音波パルスは、短レーザーパルスによって生成することができ、これは、システムのパフォーマンスと、画像のコントラストおよび解像度とに非常に優れた利点を与えるものである。具体的には、短レーザーパルスを照射されると、クリーンで平滑な (clean and smooth) 反響しない短パルスの超音波を生成する特定の超音波発生媒体が利用される。これは、用途によって必要とされる場合には、単極の圧力パルス (いわゆる超音波のデルタパルス (6)) または両極性の圧力パルスのいずれかを生成する。レーザーパルス、または、電磁エネルギーのパルスによって生成される反響しない短い超音波パルスは、一般に、優れた解像度とコントラストの 3 D の超音波画像をもたらす。例えば、標準的な圧電式に生成された超音波パルスには、3 - 4 の反響があり、したがって、12 MHz で生成されると、中心周波数は、効率的にエンベロープの周波数 3 - 4 MHz を有する。

10

【 0 0 4 4 】

したがって、超音波画像の軸解像度 (axial resolution) は、その反響する超音波パルスのエンベロープの周波数によって定義され、レーザーパルスを用いて生成された 3 D 超音波映像のそれよりも少なくとも 3 - 4 倍低い。ナノ秒の短いレーザーパルスは、低い (数十 kHz) から高い (数十 MHz) までの周波数を備えた超広帯域の超音波パルスを生成することができる。これらの超広帯域の超音波パルスは超音波撮像には非常に有益である。なぜなら、これらの超音波パルスは、様々な生体対象構造 (肿瘍または大きな血管などの大きいものから、微小血管などの小さなものや、細胞や細胞レベル以下の構成要素などの顕微鏡でしか見えないものまで) によって効率的に散乱し、減衰されるためである。生体対象 (組織と細胞) は、特定の周波数の超音波を吸収し、散乱させることができ、その一方で、他の周波数はこのような生体対象を通過し得る。したがって、これらの周波数スペクトルの観点からレーザー超音波信号の分光分析は、有用な診断情報を明らかにすることができます。超音波の減衰の画像、超音波散乱 / 偏向の画像、および、超音波速度 (ほとんどの周波数は音速と呼ばれる) の分布の画像といったレーザー超音波で得られた三次元画像には、生体対象 (組織、細胞、臓器など) を特徴付けて区別するために、内科医や生物医学の研究者が使用可能な情報がふんだんに含まれている。

20

【 0 0 4 5 】

LOUIS は、生体対象内で超広帯域超音波として伝播する短い圧力パルスを生成するためにナノ秒の短いレーザーパルスを利用する。LOUIS は 2 つのモード、レーザー超音波およびレーザー光音響で動作する。これらの両モードの画像は、1 つの、あるいは、同じセットまたはアレイの超音波トランスデューサー検出器によって集められるため、これらの画像を完全に相互記載し、相互に関連付け、重畠させることができる。一般に、LOUIS は、任意の光波長、または、電磁エネルギーの任意の波長で、および、この電磁エネルギーのパルスの任意のシーケンスまたは継続時間で、照射を利用することができる。しかし、約 650 nm から約 1250 nm までの範囲の近赤外線スペクトルにおける、約 1 ナノ秒から約 120 ナノ秒の短いレーザーパルスは、LOUIS による撮像には好ましい。

30

【 0 0 4 6 】

レーザー超音波モードにおいて、レーザーパルスは、対象の生体対象の外側に置かれた特別な媒体を照射し、その結果、これらの短パルスの超音波が対象の生体対象に入り、対象の生体対象に伝播し、これを検出するための超音波トランスデューサーと相互に作用する。レーザー超音波パルスを生成するために選ばれたレーザー波長は、通常、外部の特別な媒体に強く吸収され、かつ、効率的に熱と圧力に変換されるように選択され、高圧生成効率を究極的な目的としている。検出された超音波パルスは電子信号を表しており、これは、信号処理 (例えば、フィルター処理、調整、分析など) の後に、数学的なアルゴリズムを使用して体積測定超音波画像をさらに再構成するために使用される。LOUIS を用いて、少なくとも 3 つのタイプの超音波画像 : 音速の画像、超音波の減衰の画像、および超音波の反射 (偏向、散乱) の画像を再構成することができる。

40

【 0 0 4 7 】

50

レーザー光音響モードにおいて、レーザーパルスは、対象の生体対象そのものを照射し、対象に伝播し、対象と相互に作用し、その結果、これらの光パルスのエネルギーは、その構成要素および構成物によって吸収され、熱に変換され、同時に熱圧力に変換され、その後、これは、超音波として伝播し、これを検出の目的のための超音波トランスデューサーと相互に作用する。レーザーパルスの波長は、対象、例えば、組織の望ましい深さまで伝播し、対象の特定の分子成分：ヘモグロビン、酸素ヘモグロビン、水、脂質、メラニン、および、対象となる外因性の分子、あるいは、外因性の造影剤の外因性の分子または粒子またはプローブに優先的に吸収されるように選択される。

【0048】

検出された超広帯域の超音波パルスは電子信号を表しており、これは、信号処理（すなわち、分析、フィルタ処理、調整など）の後に、数学的なアルゴリズムを使用して、体積測定の光音響画像をさらに再構成するために使用される。光音響画像は、選択された波長または多くの波長で吸収された光エネルギーの分布を表わしており、光フルエンスの正規化から分布後に、生体対象内の光吸収係数の分布を表わすことができる。画像の処理後、光音響画像は、限定されないが、以下の5つのタイプを含む、多くの定量的な体積測定画像に変換することができる：総ヘモグロビン（THb）の画像、ヘモグロビン酸化（SO₂）の画像、水（H₂O）の分布の画像、および、脂質／脂肪の分布の画像（Lipid）、および、対象の特定の分子の分布の分子画像。

10

【0049】

生体対象に超音波およびレーザー（光）パルスを送信し、その後、対象からの超音波（音圧）パルスを検出し、LOUISを用いてレーザー超音波およびレーザー光音響の画像を再構成するために、通常は接触媒質が必要とされる。よりよい画質を得るために、接触媒質の以下の特性が望ましい：照射に使用されるレーザーパルスの波長範囲内の優れた光透過性、撮像に使用される超広帯域の超音波パルスの周波数帯域内における優れた超音波音響透過性、生体対象の組織との光の屈折率の優れた整合性、生体対象の組織に整合する優れた音響インピーダンス。加えて、これは、カップリング剤が生体対象の組織を光学的に透明にする場合に、より深く、ノイズとアーチファクトの少ない撮像を行うのに役立つ。光学画像の質を改善すべく皮膚の光透過性を増大させるために、皮膚洗浄媒体が提案され、開発されている。しかしながら、本明細書で開示されるように、光学的な洗浄剤は、レーザー光音響画像とレーザー超音波画像の質、性能、およびコントラストを改善することができる。

20

30

【0050】

電磁エネルギーの多くのタイプのレーザーおよび他のパルスのソースを、LOUISに使用することができる。最も好ましいレーザーは、近赤外線スペクトル範囲で調整可能なものであり、同時に、Nd:YAG励起された（pumped）Ti:Sapphireレーザー、および、固体状態のダイオードレーザー・マトリックスなどの生物医学的用途にとって十分に丈夫である。

30

【0051】

超音波トランスデューサー（検出器）は、様々な材料で作ることができ、様々な技術を利用することができる。好ましい材料は、ポリマー、結晶、セラミックス、および複合物を含んでいる。超音波（圧力）検出器のタイプは、圧電トランスデューサー、容量性マイクロマシン加工超音波トランスデューサー（CMUT）、光ビーム偏光トランスデューサー、光ファイバーセンサー、光学干渉計、および、マイクロホンを含んでいる。LOUISに最も好ましい検出器は、より高感度で、同時に、超音波周波数の超広帯域の超音波を検出することができるものである。

40

【0052】

LOUISにおける信号処理は、信号プロファイル、信号振幅、および、信号周波数のスペクトルの分析を含んでいる。生体対象を伝播したレーザー超音波信号のスペクトル、例えば、Fourierスペクトルを分析することで、生物医学的診断にとって重要な組織の特性を明らかにすることができます。生体対象内で光学的に誘発されることで発生し、

50

生体対象を伝播したレーザー音響信号のそのようなスペクトルを分析することで、生物医学的診断にとって重要な組織の特性を明らかにすることもできる。

【0053】

システムでのノイズの分析は、ノイズをフィルタ処理し、かつ画像のコントラストを改善するのに役立つ。ノイズが白くて無相関であろうと、あるいは、ノイズが対象のまわりの様々な検出器またはトランスデューサーまたはトランスデューサー位置の間で相互に関連付けられようと、数学的方法は存在し、ノイズから信号を最もよくフィルタリングするために選択することができる。一般に、LOUDSのための信号処理は、いわゆるシステム伝達関数（すなわち、レーザー、検出器、および、アナログとデジタルの電子機器といったシステムの構成要素によって検出された超音波信号に導入されるすべての歪み）を逆転させるために設計される。目標は、固有の圧力または超音波信号に対して可能な限り近い特徴を備えた電子信号を得ることである。

10

【0054】

体積測定の光音響画像によって提供される定量的情報の精度によっては、信号処理の1つの固有な方法が好まれる。この方法は、光音響および超音波の信号のフィルタ処理するために、当該技術分野で知られているCurvelet変換（二次元のウェーブレット変換）を使用して、信号のデコンボリューションに基づいた体積測定画像の再構成を与える。ウェーブレットの最も望ましい特徴は、時間と周波数のドメインで同時に信号をフィルタ処理できるその能力であり、それによって、同じ周波数帯域で現われる有用な信号およびノイズを著しく分離させる。したがって、本明細書では、Curveletデコンボリューション方法を使用してレーザー超音波およびレーザー光音響の画像を3Dで再構成するためのアルゴリズムが提供される。同様に、レーザー超音波およびレーザー光音響の断層撮影は有益となりうる、全分散最小化を目標としたアルゴリズムも提供される。

20

【0055】

データの完全セットの収集と、3D空間における様々な角度および位置から集められた対象に関する情報に基づいた正確な再構成アルゴリズムとによって、三次元の断層撮影画像は二次元画像と比較して、はるかに定量的に正確である。最終的な画像は、リアルタイムで得られた、すなわち、関心対象の重要な生物医学の状態が変化しない短時間に得られた3D画像になる。典型的には、生物医学的用途で毎秒10-30の画像が獲得されれば、リアルタイムモニタリングと見なされるのに十分である。毎秒1つの画像でも、生物学的プロセスの動力学および力学をモニタリングするのに許容可能である。したがって、最も重要なことは、データを迅速に集め、その一方で画像の再構成は後で行うことができる、設計である。あるいは、リアルタイムの画像の再構成は、生物医学撮像で実務的な便宜をもたらし、

30

医師が患者の前で即時決定を下すことを可能にする。したがって、本発明は、現代的かつ高度なコンピュータの処理能力を駆使してリアルタイムで動作するハードウェアとアルゴリズムによって、レーザー光音響とレーザー超音波の画像の再構成をもたらす。フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）マイクロプロセッサーは、信号処理にもっとも効果的であり、グラフィック（マルチコア）プロセッシングユニット（GPU）は、画像の再構成にもっとも効果的であり、その一方で、コンピュータの中央処理装置（CPU）は画像の表示とシステム制御にもっとも効果的なものである。

40

【0056】

したがって、LOUDSには、限定されないが、リンパ節と転移性腫瘍の癌の検知、癌の診断、抗癌治療の効果と癌の攻撃性のモニタリング、心疾患、脳卒中、末梢疾患、微小血管系の損傷を引き起こす疾患、例えば、糖尿病、アテローム性動脈硬化症などの血管疾患の検知と特徴付け、循環とその機能のモニタリング、様々な組織および健康状態の解剖学的、機能的、分子の特徴、血液分布およびその酸素飽和レベルの機能的な撮像を含む、癌の検知とスクリーニングを含む、多くの生物医学的な用途がある。他の生物医学的用途は、疾患およびそれ以外の異常な組織の様々な分子対象の分子撮像、ナノ粒子およびそれ以外の造影剤の薬物分布と体内分布の動態学のモニタリング、動物またはヒトの被験体の

50

身体内の生理学的および病理学的プロセスのモニタリング、外傷、火傷、および、それ以外の損傷を受けた組織と治療後の回復プロセスのモニタリングを含む。

【0057】

とりわけ、一体型 (combined) 撮像システムは以下の利点を含む：

【0058】

L O U I S - 一体型 3 D 光音響 / 超音波のイメージヤー

レーザー光音響超音波撮像システムは、生体対象の包括的な特徴付けのための 3 D 断層撮影システムである。3 D 断層撮影システムは、多くの位置からコンピュータ制御された照射を用いて関心対象のまわりでアーチ形の超音波アレイを回転させることによって仮想トランステューサーの球面を作成し、これにより、対象に最も有益な光の分布を可能にする。3 D 画像全体の取得時間は数秒ほど短いこともあり得るが、低コントラストの対象の画質のために数分間延長されてもよい。L O U I S システムの構成要素は、電子装置のハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、および、カスタム設計された波長を調整可能なレーザーを含む。1つのレーザーは約 0.1 乃至約 2 mJ の比較的低いパルスエネルギーと、検査中に被験体の身体の外側の超音波パルスを生成するために使用される高繰返し数のレーザパルス (1 - 5 kHz) を有している。第 2 のレーザーは、最大で 250 mJ のはるかに高いパルスエネルギーと、比較的低い繰返し数 (10 - 20 Hz) と、近赤外線スペクトル領域で調整可能な波長を、照明波長 (例えば、機能的な光音響撮像のための 1064 / 800 nm、1064 / 757 nm) を電子的に切り替えるまたはトグルで切り替える能力とともに有している。

10

20

30

40

50

【0059】

U S T のためのレーザーで誘発された超音波の使用

従来の発電の超音波を、胸部に短い超音波パルスを送信し、それによって 3 倍の U S T 画像解像度の改善とより優れた感度を達成するためにレーザーによって引き起こされた超音波 (LU) と置き換えた。LU は、黒い P D M S、または、高濃縮吸収体を埋め込んだ吸収体ポリマーで充填させた P M M A の薄層によって放射される。強い吸収体は、限定されないが、近赤外線で強く吸収し、高い熱膨脹係数を有する、カーボンナノチューブである。この薄層に、Nd : Y A G レーザーから短い (8 ナノ秒) レーザーパルスのペンシルビームを照射する。レーザー超音波撮像のためのデータ取得時間を減らすために、約 1 - 5 kHz のパルス繰り返し数、約 1 - 2 mJ のパルスエネルギー、および、1 - 3 ナノ秒のパルス持続時間を備えるダイオードレーザーを使用することができる。強い光吸収の結果として、点ソースによって熱圧力が生じ、約 50 kHz から約 30 MHz までの超広帯域の帯域幅の球状の超音波をもたらす。LU の最初の適用は、完全に 3 D の U S T 画像を得るためにファントム中で行なわれた。

【0060】

L O U I S 撮像プローブとしての新規な光音響 / 超音波のトランステューサーアレイ

現在市販されている医療用の超音波トランステューサーは、所定の超音波周波数で潜在的に到達可能なよりも 2 - 3 倍低い空間を与えるものである。我々が本明細書で教示する超広域帯域のトランステューサーの発明した新しい技術は、最大で 6 - 7 cm までの非常に深いところで、すなわち、胸部全体といった大きな生体対象を通って、腫瘍の光音響撮像を可能にする感度を改善するとともに、超音波画像の解像度も改善するものである。我々のプローブで用いられる新規なトランステューサー材料を用いて、我々は非常に困難な目的：検出感度を高め、同時に検出帯域幅を増大させることを達成した。

【0061】

高度な 3 D 画像再構成方法

新しい画像再構成アルゴリズムは、生体 (生組織) 内の吸収された光エネルギー密度の分布を描写する画像を形成するために開発および実施され、これは、血液成分 (blood content) が上昇した癌病変または他の異常の位置を明らかにすることができる。分析的アルゴリズムおよび反復的再構成アルゴリズムの両方が開発され、性能に関して定量的に評価される。これらのアルゴリズムは、トランステューサーのインパルス応答

、確率的ノイズおよび音響ノイズ、および限定されたサンプリング効果などの、重要な物理的原因を補う。

【0062】

I. 3D USTの3D OATとのデュアルモード画像の再構成および相互記載

開発された3Dイメージヤー(LOUTS)は、OATで使用するための光音響信号を記録することに加えて、3DレーザーのUSTモードで作動することができる。これによって、画像の再構成と処理のための3工程の方法が可能となり、これは結果的に、相互記載された画像の著しくより高いコントラストおよび解像度をもたらす。第1工程では、データが取得され、検査下での被験体の検体部分の外形の光音響画像または超音波画像が再構成される。これによって、以下の2つの領域の正確な分離が可能となる：検査下での被験体の検体部分および周囲のカッピング剤の体積。第2工程では、データが取得され、画像再構成方法が、検査下での被験体の検体の部分において、3D音速(SOS)、減衰、および反射率の分布を描写する画像の形成のために、実行され、第1工程で得られた画像上で概説される且つ定義される。

10

【0063】

したがって、第1工程の画像は、第2工程で得られた画像のより正確な再構成を与える。第3工程では、検査下での被験体の検体の体積測定の光音響画像が得られ、工程2で得られた画像に包含される情報を使用して再構成される。例えば、音速分布の画像は、光音響信号の到着時間を修正して、より正確な光音響画像を再構成するために使用され得る。一般に、解剖的/構造的情報を提供する画像は、光音響画像または機能画像のより正確な再構成を与えることができる。2つのタイプの画像(解剖的および機能的)は相補的である。これは、先の工程で再構成された画像から決定された、境界条件および正則化の抑制(regularization constraints)を利用する特定の画像再構成アルゴリズムを開発することによって達成される。

20

【0064】

好ましくは、組み合わされた撮像システムは、物理構造、撮像中に利用される方法、および下記に記載されるハードウェア、ソフトウェアおよびアルゴリズムを含む。

【0065】

デュアルモダリティレーザーの光音響/超音波の3D断層撮影イメージヤー

撮像モジュール(図3のA-Bを参照)およびその構成要素の設計は、以前に開発された前臨床の3D OATイメージヤー(21)を改善し、拡張し、および著しく向上させる。本明細書で提供される撮像モジュールは、128素子超音波検出器アレイ(128 element ultrasound detector array)および7つの光ファイバ束を含み、光ファイバ束の4つは、モジュールおよびその光音響撮像内の生体の光照射に使用され、光ファイバ束の3つは、薄い吸収ポリマー層で被覆されて、レーザー超音波を生成し、異なるタイプの超音波画像(音速、超音波減衰および超音波散乱)を獲得する。この独特的の設計によって、以下の3つの異なるタイプの測定を、単一の撮像研究の間に得ることができる：1)異なるレーザー波長でのOAT画像再構成のための光音響信号；2)超音波の反射率マップの再構成のための偏向した又は後方散乱した超音波；および3)超音波SOSおよび減衰マップの再構成のための透過超音波。全体の撮像モジュールは、正確な画像再構成に十分な断層撮影測定を集めるために回転する。

30

【0066】

超音波アレイは、70mmの半径および150度の開口角を有するアーチ形状である。残りの30度の開口部は、うつむいた(prone)下向きの姿勢での胸部または小動物の全身などの生体を吊るす(suspending)ために使用される。プローブは、1.3mm x 1.3mmの横寸法および1.4mmの傾斜度を備える128トランスデューサーを有する。トランスデューサーは、100kHzから10MHzまでの超音波周波数の超広帯域内で高感度であり、2の信号対雑音(SNR)を備えた1Paの圧力の検出を可能にする際に並外れて高感度である。

40

【0067】

50

撮像システムの別の新しい構成要素は、従来の電気的に生成された超音波(31)に反して、胸部に高周波の音波を当てるためのレーザーにより発生した超音波(LU)の使用である。LUは、近赤外線で強力に吸収し、高い熱膨脹係数を有する、埋め込まれた高濃度のアブソーバー、例えば、カーボンナノチューブを備えたPMMAポリマーの薄層によって強く放射される。この薄層は、Nd:YAGレーザーからの短い(8ns)レーザーパルスのペンシルビームによって照射される。強力な光吸収の結果、熱圧力は、点光源によって生み出され、結果として、-50kHzから約30MHzまでの超広帯域幅を備えた球状の超音波をもたらす。超音波パルスは、平滑な、短い、さらに電気的に生成された超音波に典型的な反響を有していない、レーザーパルスの形状を模写する。もちろん、12MHzを超える超高周波は、組織を介する伝播中で失われる場合があるが、反響のない12MHzのパルスは、反響する30-35MHzのパルスと同等の超音波解像度を生み出す。

10

【0068】

デュアルモダリティまたはマルチモダリティのイメージヤーにおいて電気的に(トランスデューサー)生成されることとは対照的に、レーザー超音波(LU)を利用するには3つの主な利点がある:1)より優れた空間分解能、2)より優れたコントラスト/感度、3)より単純な低騒音エレクトロニクス(即ち、送信/受信スイッチがない)。LUが、撮像目的で包み込まれる(enveloped)必要のある、電気的に生成された超音波の典型的な反響するパルスではない、クリーンで平滑な超音波の短パルスを生成するため、画像空間分解能はより優れている場合もある。LUパルスが、比較的高い輝度および最小の背景雑音を有するため、画像コントラストは向上され得る。システムエレクトロニクスは、読み出しにのみ使用されるため、単純化される。これによって、200Vのパルスを放射し、その後すぐにマイクロボルト信号を検知する必要性が回避される。送信/受信スイッチは、従来の超音波システムでの雑音の主要な供給源である。例えば、超強力なエミッター増幅器(emitter-ampifier)の隣りにある超高感度な増幅器は、雑音で容易に飽和され得る。

20

【0069】

本明細書には、マウス被験体の全身のLOUIS画像の例が提供される(図11のA-Bを参照)。軟組織の臓器、背骨、肋骨および関節、血管または微小血管が、はっきりと視覚化され得ることが以前に実証された(21)。たとえ本システムの空間分解能が約1桁低くとも、50ミクロンもの小さな微小血管が視覚化された。

30

【0070】

したがって、本発明は、デュアルモードのレーザー光音響およびレーザー超音波の断層撮影を行なうための3Dの断層撮影のシステム設計の実行可能性を実証する。LOUIS断層撮影システムは、複数の位置からのコンピュータ制御された照明とともに生物医学的に関心のある対象のまわりのアーチ形状の超音波アレイの回転によって仮想トランスデューサーの球面を作り出し、これにより、対象において最も有益な配光が可能となる。超音波断層法を行なうために、対象の照射のための超音波の従来の発電は、レーザーにより発生した超音波に取って代わり、その結果、画像解像度が3倍増加する。システム開発は、エレクトロニクスハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、および光音響撮像のために照明色を電子的に切り替える又はトグルで切り替えることができるカスタム設計のマルチ-波長可変レーザー(例えば、1064nm、および730nm乃至850nmの範囲の1つのNIR波長)を含む。これによって、低酸素の及び酸素化された血液などの、様々な発色団の差動的な撮像が可能となる。

40

【0071】

OAT画像再構成アルゴリズムは、生体内で吸収された光エネルギー密度の分布を描写する画像の形成のためにLOUISにおいて実行され、これは、血液成分が上昇した癌病変などの異常な組織の位置を明らかにすることができます。分析的および反復的な再構成アルゴリズムが、開発され、定量的に評価される(以下の数学物理学アルゴリズムの詳細な説明を参照)。これらのアルゴリズムは、トランスデューサーの応答、確率的ノイズおよ

50

び音響ノイズ、および限定されたサンプリング効果などの、重要な物理的原因を補う。

【0072】

レーザー超音波断層法は、生体または臓器組織の、3D音速(SOS)、超音波減衰係数、および反射率の分布を描写する画像を形成するための我々の画像再構成方法を利用する。これらの画像は、OAT画像によって伝えられた機能的(血液成分および酸化)情報に相補的な構造的情報を提供する。さらに、我々は、再構成されたOAT画像の精度をさらに改善するために、再構成されたSOSおよび減衰のマップが利用され得ることを教示する。これは、SOSおよび減衰の分布の変動を補う特定のOAT再構成アルゴリズムによって達成され得る。

【0073】

コンピューター・モデリング

イメージヤーの開発は、3D OATおよびUSTの包括的なコンピューター・モデルに基づいている。このモデルは下記の構成要素を含んでいる：1)胸部の深さを指數関数的に減少させる吸収された光エネルギーの分布の計算(32-34)、2)光音響信号の生成、3)UST撮像のためのLUの生成、および4)各トランスデューサー要素のジオメトリー、即ち、各要素の指向性図、および超可聴周波数に応じた圧電検出器の感度、即ち、帯域幅の効果を考慮に入れる検知された信号の特性の計算(29)。コンピューターソフトウェアは、以前に本発明者によって開発され、イメージヤーの包括的な物理学ベースのモデルを確立するために利用されている。ハードウェア設計は、以下に記載される画像再構成アルゴリズムの設計と同時に行われ、その結果、それらは共に与えられ得る及び改良され得る。システム改良を誘導するために使用される画質測定が以下に記載される。

【0074】

I. OAT検出感度

光音響検出の感度は、以下の4つのパラメータの製品に依存する：腫瘍に作用する有効な光フルエンス、腫瘍の光吸収係数、熱音響効率、即ち、光を超音波に変換する組織の能力、および圧電トランスデューサーの感度(35)。約15 microVol t / Paの、我々の新しいトランスデューサーの実験的に測定された感度、および以前に得られた胸部腫瘍および正常組織の光学的性質を使用して、当業者は、照射された表面から、定義された寸法および深さを備える腫瘍における最小の検知可能な血液成分を計算することができる(36)。この計算に基づいて、イメージヤーは、乳癌検診によって定期的に見つけられた、約10 mmの寸法の腫瘍だけでなく、3 mmの非常に小さいサイズを有する初期の腫瘍も検出することができる。検出感度は深さとともに落ちるが、これらの非常に小さな腫瘍は、順に腫瘍の光吸収を定義する、腫瘍血管形成の密度に依存して、6-7 cmの深さで検出され得る(37-39)。

【0075】

II. OAT撮像の深さ

胸部におけるOATの予測される撮像の深さは、Hb濃度およびその寸法に依存して、即ち、高解像度(12 MHz)の胸部Bモードの超音波の撮像の深さと比較可能に、典型的な10 mmの腫瘍に対して約6 cmおよび血管に対して約8 cmである。たとえ胸部腫瘍が1-3 cmの深さで最も頻繁に統計的に生じても、本明細書において、検出の最大深さは、非常に大きな胸部における深い腫瘍の希な発生が原因で約6 cmである。1 cmの深さ当たり約3回の組織における有効な光減衰を有しているため、光フルエンスは、6 cmの深さに達する前に約729回減衰される。しかしながら、本明細書に記載されるシステムエレクトロニクスは、14ビットのダイナミックレンジで設計され、これによって、最大信号および4桁以上減衰された信号の同時検出が可能となる。さらに、本明細書に提供される超高感度のトランスデューサーは、約2の信号対雑音比を有する約1 Paの圧力レベルを検出することができる(40、41)。~1 mmの対象、例えば血管から2 Paの圧力を検出することができ、10 / cmの光吸収係数は、20 mJ / cm²の安全な光フルエンスを有する近赤外線レーザーパルスで照射された胸部組織の表面から8 cmの深さにある(8)。

【0076】

I I I . O A T および U S T のための空間分解能

以前に、50ミクロンもの小さな微細血管は、たとえLOUIS動物イメージヤー(21)のシステムの空間分解能が約1桁低くても、そのイメージヤーの初期設計中で視覚化された。OAT画像の空間分解能は、空間的に異なり、これは、測定トランスデューサーの近くの位置でより悪くなる(6、23)。OAT画像に対する最悪の空間分解能は、点光源反応(42)のFWHMによって測定されるように、0.5mmである。反射率USTの画像の解像度は、半分の実効波長によって制限され、これは結果として、0.5mmより著しく優れた空間分解能をもたらす。SOSおよび減衰USTの画像の解像度は、大部分は、送信-受信の対の密度(即ち、断層像の数)および画像再構成アルゴリズムの効果によって制限される。<1mmのほぼ等方性の空間分解能は、LOUISのLU部に対して現在実証されている(図8のBを参照)。

10

【0077】

I V . U S T 再構成の精度

うまく校正されたファントムを使用することで、超音波SOSの再構成および皮下脂肪、腺組織および腫瘍組織のそれらの既知の値の0.2%以内への減衰分布が可能となった。同様の許容差が、胸部のUSTの研究で報告された(13、17、18)。超音波反射率画像は、典型的に、組織界面のみを明らかにするために使用される。LOUISは、境界だけでなく生体内の構造の塊も検出することができる。

20

【0078】

V . データ取得および画像再構成の速度

回転するアーチ形状のプローブとのフルセットのデータのための取得速度は、約3分であり、マルチ-モダリティデータの取得時間は、新しいトランスデューサーの増加した感度および減少した数の平均化した信号を伴う、1分未満である。500ミクロンの解像度を有する、フィルタ補正逆投影アルゴリズムを使用する、完全な3DOAT画像再構成のための時間は、約15-30秒の旧バージョンと比べて、本発明のLOUISソフトウェアにおいて減少され、これは、再構成された体積内のボクセルの総数に依存し、再構成ソフトウェアの適用は、CUDAコードおよびマルチコアのグラフィック処理装置(GPU)に基づいている。UST画像の完全な3D画像再構成は、GPUを使用して加速され、<10分で最初の画像再構成が達成される。

30

【0079】

LOUISイメージヤーハードウェアI . トランスデューサーアレイ

本明細書で提供される光音響/超音波トランスデューサーアレイは、LOUIS撮像モジュールの新規性の主要な根拠である。ハイブリッドのデュアルモダリティ撮像のためのこの極めて重要なシステム構成要素は、多くの要件を満たさなければならない。光音響信号は、約200kHzから12MHzの範囲の音響周波数を包含し、これは、胸部における組織の光学的不均一性およびレーザーパルスの持続時間に依存する(40)。そのような超音波は、原因となり得る減衰を伴う組織において伝播し、空間分解された情報を組織の表面に送達し、ここでそれらは、画像再構成のために検出および使用され得る(9)。しかしながら、そのような広い周波数範囲を含む超音波の歪んでいない検出は、並外れて広い帯域幅を有する音響トランスデューサーを必要とする(43-45)。

40

【0080】

理想的には、光音響トランスデューサーは、音響周波数の全範囲に高感度であり、組織の深さにおける生物医学的な撮像適用に十分な<0.5mmの解像度で、小さい及び大きな組織構造を検出する。したがって、新しい圧電材料が、特別に開発された臨床的なプローブの一部であるトランスデューサーアレイの設計に組み込まれている。圧電材料の組成および合致するフロント層および裏当て材の設計は、プローブの帯域幅を決定する際に主な役割を果たす。広範囲な予備試験が、2つの異なる圧電材料とともにに行なわれた: 単結晶PZTセラミックス、メタニオブ酸塩-チタン酸塩(PMN-PT)、1-3合成物の

50

部分としての修飾されたチタン酸鉛（MPT）。結果は、商用の超音波トランスデューサーに対する新しいトランスデューサーにおける帯域幅の著しい広がり及び反響の欠如を実証した。

【0081】

I I . 胸部撮像のための患者ベッドおよび撮像モジュール

撮像モジュールを含む患者台が組み立てられ、撮像モジュールはその下に取り付けられている。患者は、診察台上でうつむいた姿勢で横たわり、胸部が、撮像モジュールへの開口部を介して吊るされている。撮像モジュールにおいて胸部の動きを最小限にするために、我々は、胸部をその自然な球形状に近くなるように形作るインフレータブルリングを設計している。台の高さは、およそ45インチ（in）であり、これによって、システムオペレーターは、座りながら胸部を撮像プローブ内に視覚的に位置付けることが可能となる。圧縮は、必要とされず、胸部は、患者のわずかな移動によって撮像タンクの中心に集中する。撮像タンクは、温かい清浄水で満たされ、適切なプラミングが設計に含まれることで、タンク水の迅速な入れ替えが可能となる。

【0082】

I I I . エレクトロニクス、ファームウェア、回転ステージ

LOUISにおけるシステムエレクトロニクスおよびコンピュータ制御はすべて、先のOATイメージヤーからアップグレードされることで、電子雑音を最小限にする。回転ステージの機構は、我々の前臨床のイメージヤーで使用されるものとは本質的に異なり、さらなる精度を提供し、定位置を失うことなく、時計回り及び反時計回りの方向で一連のスキャンを行う性能を提供する。

【0083】

方法

I . 口バストOAT画像再構成の方法

LOUISのこの構成要素において、OAT画像再構成の方法が、開発され、実施され、およびイメージヤーによって記録された測定データの使用によって胸部組織内で吸収された光エネルギー密度の3D分布を描写する画像を形成するために最適化されている。データ取得時間と画像再構成時間との間の異なるトレードオフを可能にする二種類の再構成の方法が開発されている。

【0084】

I I . 分析的な再構成の方法による使用のためのデータ復元方法

フィルタ補正逆投影（FBP）アルゴリズム（46）などの、分析的なOAT再構成アルゴリズムは、閉型の数式を数的に計算することによって画像を形成する。そのような方法は、計算的に効率的であり得、比較的短い加速した再構成時間（例えば、体積測定の画像に対して<1分）をもたらし得る。しかしながら、それらは、典型的に、データ取得時間を延長することができる、取得されるべき密にサンプリングされた断層撮影データのセットを必要とし得る。別の欠点は、それらが、雑音、機械応答、および撮像物理に関連する他の複雑な因子を補わない理想化モデルに基づいていることである。

【0085】

計算的に効率的な3D FBPアルゴリズムの有効性は、画像再構成の前に、測定された多次元の光音響信号を前処理するための新しい方法を開発することによって改善された。このプロセスは、X線CTのコミュニティにおける「サイノグラム復元（sinogram restoration」と呼ばれるものと類似している。この方法は、光音響およびレーザー超音波の撮像のためには決して利用されてこなかった。具体的には、測定データにおいてトランスデューサーのインパルス応答および熱電気雑音の効果を補うために、圧縮サンプリングの理論によって励起されるロバストな方法が開発されている。欠測値を予測する方法も開発され、これには、取得されるべきデータはより少なくてよく、結果として、合計撮像時間が短くなる。測定データが前処理された後に、計算的に効率的な3D FBPアルゴリズムが、定量的な画像再構成のために利用される。これを達成するために利用される方法は、以下に要約される。

10

20

30

40

50

【0086】

I II . スパース性 (Sparsity) を正則化したデータ復元

超音波トランスデューサーの電気機械的インパルス応答 (E I R) は、その電子音響特性が記録された圧力データ (47) をどのように分解するかの説明となる。O A T において吸収された光エネルギー密度を正確に描写する画像を再構成するために、測定された光音響信号に対する E I R の効果が与えられなければならない。O A T における E I R の雑音除去 (denoising) およびデコンボリューション (deconvolution) の測定のためのロバストな方法が設計された。この方法は、以下の条件付き最適化問題を解くことによって E I R をデコンボリューションする (deconvolves) :

【0087】

【数2】

$$\hat{\alpha} = \arg \min \|\alpha\|, \text{subject to } \|p - HC^{-1}\alpha\|_2 \leq \varepsilon \quad (1).$$

式中、 α は、圧力データ $p = C^{-1}$ に相当する膨張係数のベクトルであり、 C^{-1} は、3 D 圧力信号 (2 つの空間座標 + 時間) を膨張係数に関連づける合成オペレーターであり、および H は、E I R による圧力データの一時的なぶれを説明するオペレーターである。パラメータ ε は、測定された光音響信号における雑音レベルを説明する。デコンボリューションされた圧力データの最終見積は、以下として得られる :

【0088】

【数3】

$$\hat{p} = C^{-1}\hat{\alpha}$$

オペレーター C^{-1} のための陽関数形を決定する、圧力データを表わすために使用される展開機能は、膨張係数ベクトル $\alpha = C p$ がスパース (sparse) であるように選択される。そのような展開関数はカーブレット (curvelets) を含む。カーブレット変換は、先行技術から既知であるが (48) 、その方法は、光音響の画像再構成に対して今までに開発されていない。Eq. (1) の効率的で数的にロバストなアルゴリズム的な実現 (realizations) が、本明細書において開発および最適化される。圧力波動場の欠測値を予測する方法は、地球物理学的撮像における類似適用に有効であると証明している Eq. (1) の一般化の使用によって開発されている (49) 。

【0089】

これは、O A T において E I R をデコンボリューションするための基本的に異なる手法を表わす。具体的には、該方法は、適切に定義された変換領域において圧力データのスパース性を利用するという点、および光アブソーバーによって生成された圧力信号が測定されたデータ空間において連続的な波頭をもたらすという事実を利用するという点で、O A T で使用される既存の方法とは異なる。同様の方法が、大きな成功とともに地球物理学的データを処理するために利用されてきた (49) 。我々の新しい LOUIS イメージャーを使用するこの方法の結果は、図 19 の B に示される。提案された方法の使用は、結果として、血液で満たされた血管の劇的に改善された可視性、および組織内の吸収された光エネルギー密度に比例した、正值のピクセル値をもたらした。

【0090】

I V . 3 D 反復的 O A T 再構成の方法

上で議論されたデータ復元方法は、正確な分析的画像再構成を促進する。しかしながら、反復的 O A T 再構成アルゴリズムが、胸部の撮像適用のために診断上の画質を改善し得ると考えられる。反復的再構成アルゴリズムは、雑音、機械応答、および撮像物理に関連する他の複雑な因子を補う可能性を提示している。反復的アルゴリズムは、データの不完全性を減ずることができ、それによって、データ取得時間が縮小されるが、F B P アルゴリズムなどの解析手法より計算上面倒である。F B P アルゴリズムは迅速な閲覧のための初期画像を再構成するために利用されるが、反復的アルゴリズムは、しばらく後に閲覧す

10

20

30

40

50

るためのオフラインでの画像を向上させるために利用される（図20のA-Bを参照）。

【0091】

V. 制限されたデータ画像再構成

反復的な画像再構成方法は、抑制された全変動（TV）最小化に基づいて開発された（50）。抑制されたTV最小化の考えは、圧縮センシングの分野に有用であると証明されており、対象の幾つかのスパース表現が存在するときに有効である。データ整合性および対象の正値性制限（positivity constraints）を受けやすい、対象の全変動（TV）の L_1 ノルム最小化を介して作動する断層撮影用の反復的な再構成アルゴリズムが検査された。これらの結果は、特定の種類の対象に対して、TV最小化に基づく我々の再構成アルゴリズムが、従来の反復的アルゴリズムよりも著しく性能が優れ、測定データがかなり不完全であるときでさえ、有益な画像を生み出すことを示唆している。圧縮サンプリングによって励起される他の画像再構成方法（51）も、適応され、以下に記載されるように3D OATのために調査される。開発されたアルゴリズムは、トランステューサーEIRおよびまたトランステューサーの限定された検出領域を補う。本発明者は、反復的な画像再構成において超音波トランステューサーの反応をモデル化するための方法論を開発した（29）。

【0092】

VI. グラフィック処理装置（GPU）上の実施

完全な3D反復的なOAT画像再構成が、計算的に要求し得るため、GPUを使用して、開発されたアルゴリズムを実行する必要がある。我々のチームは、NVIDIA CUDAプログラミング環境を使用するOAT画像再構成アルゴリズムの実施における特定の専門知識を有している。得ることができる促進因子（speed-up factors）を実証するために、48Gのメモリおよび計算能力2.0を有する1枚のNVIDIA Tesla C2050 GPUカードを備えた、2.40GHzで計測された8-コアのIntel Xeonプロセッサークワーステーションを使用して、予備的研究を行った。OAT試験がシミュレートされ、その中で、360トランステューサーは、20cmの半径を有する測定環（measurement circle）上で均一に分布され、各トランステューサーは、2MHzのサンプリングレートで256のサンプルを収集した。2Dの数的ファントム（ 256×256 ）が、光吸収分布を表わすために使用された。画像再構成は、共役勾配法を使用して、最小2乗の費用関数を最小化することによって行われた。GPUコードの実行時間は、30秒であったが、一方で我々のCPUコードは、再構成を完了するために1755秒かかり、結果として、GPUベースのコードに対するおよそ60の促進因子をもたらした。2つの画像の相互関数は、0.9997であると算出され、これは、GPUベースのコードの使用による精度の重大な損失がなかったことを示している。この分野における経験によって我々は、臨床応用を促進する計算上実現可能な3D再構成アルゴリズムを開発することができた。

【0093】

VII. 3D USTおよびUST誘導のOAT画像再構成方法

3D UST画像再構成方法が、開発されたマルチモーダルのイメージヤーとの使用のために確立されている。SOSおよび胸部組織の減衰特性の変動を補う特定のUST誘導のOAT再構成アルゴリズムが開発および実行された。

【0094】

VIII. スパース行列3D超音波断層撮影のための再構成方法

再構成方法は、胸部の3D音響効果の正確な画像を形成するように開発されている。以下に記載されるように、方法は、3つの補足的な胸部特性の画像を再構成するために開発されている：SOS、音響減衰、および反射率。これらの3D画像は、OAT画像によって明らかにされた機能的情報に相補的な胸部解剖学の包括的な記載を提供する。これらの再構成方法は、データの不完全性および雑音の軽減および関連する波の物理の計算上扱いやすい（tractability）モデル化を含む問題に取り組む。

【0095】

10

20

30

40

50

A. SOS 分布の再構成

アルゴリズムは、送信超音波信号の飛行時間（T O F）測定の知識から胸部において3D SOS 分布を再構成するために開発されている。幾何学的な音響ベースの光線理論は、測定された T O F 値を以下のような 3 D SOS 分布に関連づける非線形モデルを確立するために利用され：

【0096】

【数4】

$$TOF(r_s, r_d) = \int_L \frac{1}{c(r)} dr \quad (2),$$

10

式中、 $TOF(r_s, r_d)$ は、音源位置 r_s と検出器位置 r_d との間で T O F 測定され、 $c(r)$ は、SOS 分布に求められており、および $L = L(r_s, r_d; c(r))$ は、音波（これも $c(r)$ に依存する）によって移動した湾曲路である。与えられた $c(r)$ について、Eikonal 方程式（52）は、数的にレイパス L を決定するために解かれる。反復的な再構成方法は、 $c(r)$ および L の推定値を交互に更新し、 $c(r)$ の最終見積を得るために正則化された費用関数を最小化する Eq. (2) を反転する（inverting）ために開発されている。アルゴリズムのさらなる発展が、前臨床研究で兆候を示した偏向光線の超音波断層法によって誘導され得ると考えられる（16、17）。

【0097】

B. 減衰分布の再構成

アルゴリズムは、送信測定からの胸部の 3 D 音響減衰分布を再構成するために開発されている。音響減衰の正確な再構成は、SOS マップの知識を必要とし、それ故、上に記載される方法を使用して SOS マップが決定された後に実行される。SOS マップが既知であるとすれば、線形撮像モデルは、以下のように得られ：

【0098】

【数5】

$$a(r_s, r_d) = \int_L \alpha_0(r) dr \quad (3),$$

20

式中、 $L = L(r_s, r_d; c(r))$ は、上に記載される交互の SOS 再構成の最後の反復から決定されるのと同じレイパスを示し、 $\alpha_0(r)$ は、音響減衰係数である（31）。デルタ関数 $a(r_s, r_d)$ は、測定された送信音響信号と対応する基準信号との間のエネルギー比として決定される。Eq. (3) は、医療画像再構成の文献からの確立された反復法を使用して解決される、線形方程式のシステムを確立する。特に、雑音および限定された測定によるアーチファクトを軽減するために、圧縮サンプリングの理論によって励起された、現代の再構成方法が、このタスクのために利用される。

【0099】

C. 超音波反射率の再構成

反射または後方散乱された、超音波データの知識からの胸部の音響反射率の 3 D 分布を再構成するために開発されたアルゴリズムが提供される。これらのアルゴリズムは、3 D 反射率断層撮影のフレームワーク内で開発されている。以前の理論的な研究では（24、25）、識別されたデータ冗長性が確認され、サンプリングされた半球の測定アーチャ（measurement aperture）に記録された後方散乱された音響エコードデータから、正確な画像が再構成され得ることが実証された。その作業に基づいて、限定されたトランスデューサーの大きさの効果および限定されたサンプリング効果を組み込むロバストな反復的再構成アルゴリズムが開発されている。

【0100】

I X. 超音波に支援された O A T 画像再構成

O A T に関する従来の研究では、対象が音響的に均質であり、画像解像度を制限し得るとされていた。一般化されたラドン変換（G R T）撮像モデルの反転によって決定された

30

40

50

SOS配分における音響的な不均一性を補うことができるOATのための再構築アプローチが開発されている。我々は、このトピックの広範囲な経験を有する(28)。走時の摂動理論が、GRT画像モデルに高位回折効果を組み入れるために使用される(28)。これは、OATの撮像・モデルの高位幾何音響学一般化に基づいており、OATの撮像・モデルは、測定信号の振幅における第1オーダーの効果と、光線ベンディングの影響を組込んだ走時への第2オーダーの摂動を考慮に入れている。データ・リダンダンシーは獲得した測定データの単に半分の使用によってGRTモデルが顕著に安定して逆さまになりえることを実証するために開発される。画像分散の最適な低減に帰着し得る統計的な補足情報の明示的な制御を可能にする反復再構築アプローチが開発されている。時間反転の原理に基づく方法も調査される。音響均質性マップの不完全な知識の影響も調査され、それらを緩和するための強力な方法が開発された。音響的な減衰を補う方法の開発は前の研究に基づく(26)。

10

【0101】

X. コンピューターシミュレーション研究による再構築方法の最適化

コンピューターシミュレーションの研究は、開発された再構築アルゴリズムの性能を定量的に評価するために行われる。乳房の組織の音響的および光学的吸収性能を描く現実の3Dの数値的の乳房のファントム(16)が構築される。これらのファントムの使用によって、シミュレーション情報は、発明者の既存のコードを使用して、音響波動方程式を解くことにより計算される。平均二乗誤差のような物理的な画質の標準尺度は、アルゴリズムの開発および最適化をガイドするために当初は使用される。確率的なデータ・ノイズのような物理的ファクター、受信超音波振動子の有限の帯域幅および有限のサンプリングの影響のインパクトが調査され補われる。開発されたアルゴリズムはさらに精密化され、実証実験で評価され、タスクベースの画質の程度を定量化する。

20

【0102】

評価研究I. 物理的なファントムを使用する画像システムの評価

イメージヤーとアルゴリズムの設計は、ゼラチンあるいはポリ塩化ビニル(塩化ビニル)プラスチゾル(PVCP)のいずれかで製造されたよく特徴づけられたマルチ-モダリティファントムを利用する実証研究の使用と、光学的に分散する物質としてのTiO₂、光吸収を変更するための種々の色素、およびファントムの音響的特性を変更するためのポリスチレン及びガラスの微粒子を用いて関心ある対象又は組織の光学および音響効果を正確に模倣することで、投影の全体にわたって知らされ、かつ評価される。

30

【0103】

超音波および光音響のファントムは存在するか、あるいは容易に構築することができる。しかしながら、我々のデュアルモダリティの画像システムを有効にするのに適切な単一のファントムは存在しない。特殊化されたデュアルモダリティ(US+OAT)ファントムは構築することができる。これらのファントムは乳房組織の音響効果と同様に光学的散乱および吸収プロパティも組込み、超音波断層法と拡散光トモグラフィーを備えた使用のための発明者のハイブリッドファントムに基づく。PVCPの中のプラスチゾルの濃度は適切な音響効果(例えばSOS、密度、減衰)を達成するために変えられた。組織の超音波反射率を達成するために、ガラスのマイクロビーズの使用が調査された。

40

【0104】

乳房の組織の適切な光学的性質(即ち、屈折率、吸収係数、散乱係数、散乱異方性)のモデル化のために、色素、墨(india ink)および酸化チタンパウダーが使用された。PVCPは組織に似ている光学的特性と音響的特性の両方をもつことが示され、墨は共通の光学的吸収物質であり、TiO₂パウダーは、光学的散乱のモデル化のための確立した選択であり、光学的に透明な小さいガラスビーズは乳房の組織の音響的減衰をモデル化する手段として調査される。血液が充填された腫瘍のような介在物が開発されており、有色の重合体スレッドが微細血管のモデル化のために使用される。超音波および光音響の測定はファントムを有効にするためになされる。

50

【0105】

I I . ファントム・撮像の研究

ファンтом・撮像の研究はイメージヤーとアルゴリズムを有効にするために行われる。変化される実験のパラメータは、得られた断層撮影法の視界の数、およびS N Rを改善するために平均化される各トランステューサーの場所で得られた光音響信号の数を含む。本明細書に記述されたアルゴリズムは、データ収集の回数を最小限にするためにこれらの量を両方とも低減することを目指している。異なる深さ位置づけられた腫瘍と、異なる光吸収特性を有するファンтомの使用によって、O A Tシステムの感度が定量化される。ファンтомの簡略版は、再構築された画像の空間分解能(42)およびノイズ特性(60)を特徴づけるために撮像される。撮像法で採用された追加の画質メトリックを下記に記述する。

10

【0106】

in - vivo撮像研究

有害なものとして疑われた腫瘍と病変を備えた被験者のin - vivoのin撮像システム

【0107】

これらのin - vivoの研究は撮像システムおよび画像再構築アルゴリズムを微調整し、臨床設定中の乳癌検知特性を定量化する。乳癌の撮像は、マルチモード超音波/光音響の断層撮影法の最初のin - vivoの人間への適用であり、その臨床の有効性の評価に関連する予備データを産出する。レーザー・光音響の機能的及び分子撮像は血液供給、血管形成密度および他の分子のバイオマーカーでの初期の生理学的变化を明らかにすることができるので、治療モニタリングに高度に有効である。

20

【0108】

患者は、無菌の温水ベースの接触媒質で満たされた撮像・タンクへの開口を介して乳房がサスペンドされた診察台上の回前位にある。イメージヤーは乳房を囲み、マルチ波長O A Tと超音波断層法測定データを集め。マルチ波長O A T測定は、757および1064nmのレーザー波長を使用して得られ、低酸素症の血液と酸素で処理された血液の区別を可能にする。データは、低酸素症の血液と酸素で処理された血液が等しく吸収される800nmで得られる(即ち、画像の正規性を促進する等吸収点)。顕著なアーチファクトを回避し得る断層撮影法の視界の適切な数は、数値的及び物理的なファンтом研究に基づく。これらのデータから、S O S、減衰、反射率および吸収された光学のエネルギー密度を表わす断層画像は、最も計算上効率的に開発されたアルゴリズムの使用によって再構築されたオンサイトである。測定データは保存され、高度な画像再構成アルゴリズムの使用によって付加的なオフサイト処理のために利用され、本明細書に提供されるアルゴリズムとシステムを精密化するために利用される。

30

【0109】

患者集団

臨床研究は、M Dアンダーソン癌センターの承認の間のI R Bプロトコルにしたがって行なわれる。乳房X線造影法によって識別され、B I R A D S 4および5として超音波によって確認され、生検の予定がなされた乳房に腫瘍の疑いがある患者は、生検に先立ってマルチモード・レーザー光音響処置を受ける。必要に応じて乳房のM R Iは、曖昧な乳房X線造影法と超音波撮像で患者に行なわれる。生検は、腫瘍病理学を決定するゴールドスタンダードの方法として役立つ。被験者にリンクされた識別子を備えた、患者情報あるいは他のデータは、臨床のセンターの外部で得ることができるあらゆる報告書から取り除かれる。

40

【0110】

合成マルチパラメーターの画像の生成

超音波断層法画像(例えばS O S、減衰、反射率)は単一の色分けされた合成画像へ融合され得る。人体感覚は、並列(61-63)中で見られた1セットの関連する画像の中で示された診断情報の統合にはあまり適さない。画像統合が観察者(20)によってマルチパラメーターの超音波撮像からの乳癌の検出を促進し得ることが熟考される。本明細書に

50

提供される撮像システムと方法は、単一のパラメータ画像値の赤、緑およびブルーチャンネルとの線形マッピング(62)及び非線形マッピング(61)の使用による単一の合成画像を形成するのに役立つ。これらのマッピングは、エキスパートの読み手を助けるためにできるだけ多くの情報をエンコードすることができる。観察者内および観察者間を含む、採用された評価方法論は、マルチスペクトルのM R I アプリケーションのためにアルファーノラ(64)によって使用されたものに本質的に似ている。類似の方法論は単一の合成画像中の機能的なO A T 画像に関する情報を要約するために利用される。したがって、全血中濃度を示す合成O A T 画像は酸素飽和度のレベルを支配する色でコード化された色になり得るので、放射線技師はトータルの血液のコンテンツに基づく輝度を見ることができ、当該色は観察者に血液が低酸素症か、或いは通常酸素で処理される。

10

【0111】

以下に述べるように、本発明は多くの利点および用途を備えている。しかしながら、そのような利点および用途は、かかる記述によって限定されない。本発明の実施形態は、図面を参照しながらよりよく例証されるが、そのような参照は、任意の方法で現在の発明を限定することを意味するものではない。本明細書に詳細に記載された実施形態と変形例は、添付の特許請求の範囲及びその均等物によって解釈される。

【0112】

図1のA～Cは検査中に乳癌を検出する際にL O U I Sの利点を例証するものであり、癌性腫瘍をもつ人間の検体の一部の画像を示している。図1のAにおいて、超音波反射画像は、密度と音速の積に比例した信号に基づく関心体積をもつ人間の検体の形態を示す。図1のBにおいて光音響画像は、腫瘍血管形成微小血管系中のヘモグロビンの合計濃度に比例する信号に基づいた腫瘍を示す。図8のCにおいて、同じ乳房のX線の乳房X線造影法画像は、腫瘍を含む関心部の体積に対してコントラストを持たない検体の放射線学上の密度を示す。X線画像は高い乳房の密度のために決定的ではないが、腫瘍の存在は、腫瘍内で増強された組織密度をもつ乳房解剖学を示す超音波、および乳癌の画像診断中の結合した超音波/光音響のシステムによって生産された腫瘍血管形成の中で低酸素症の血液の高濃度を示す光音響の画像によって確認される。

20

【0113】

図2は、完全に組み立てられた、操作中のプロトタイプとしてのレーザー光音響超音波システム式の写真であり、この発明が実施化されたことを示している。この断層撮影法システムはつぎの構成要素と、それらの技術仕様を有している。

30

【0114】

A. パルスレーザー

N d : Y A G ポンプトT k サファイアレーザーであって、8 n s のパルス持続時間をもつQスイッチレーザー；波長持続可能性範囲は532 n m、730 n mから850 n m、1064 n m；パルスエネルギーは120 m J、パルス繰り返し周期(10 H z)、2波長をトグル処理し、連続的に1つの波長を調節する能力をもつ。

【0115】

B. 撮像モジュール

ピエゾ複合材料から製造された128の極めて広い帯域幅超音波トランスデューサーのアレイ、1×1 m mの横方向寸法、5 M H zの中央周波数。本システムによって検知し得る最小圧力は約1 P aであり、μ a～0.01/c mより良好な精度で生体医学的対象中の光吸収係数の定量的な測定を可能にする。撮像モジュールの7つのスロットのうちのいずれかに挿入され得る円形の入力とアーク状の線形の出力をもつ二叉に分かれた3つのファイバー束が身体に被る。プラスチックの重合体キャップは、ファイバー束の出力をカバーする。重合体キャップは光音響撮像のために透明にされ、レーザー超音波撮像のために黒にされる。コンピュータ制御された回転モーターが、正確な回転と、関心のある生体対象のまわりの撮像モジュールの位置決めを可能にする。典型的には、モジュールは、3 Dデータの完全セットを得るために、1.2度のステップで300もの位置に回転する。これは正確な3 D画像を引き起こす12 bこの圧電トランスデューサーを用いて球面上38

40

50

400の仮想検出器を生成する。

【0116】

C. エレクトロニクス

エレクトロニクスは、マルチコアGPUフェルミ・ビデオカードを使用して、画像再構成のためのコンピュータへの情報の信号処理および転送用の12ビットADCおよび再構成可能なFPGAマイクロプロセッサーを備えた、4×32チャネル・アナログ低ノイズ高入力インピーダンス増幅器ボードおよび4×32チャネル・ディジタル・データ獲得ボードから構成されている。システムはデュアルコアCPUでコンピュータ制御されている。

【0117】

図3のA～Bは、三次元レーザー光音響の超音波撮像システム、LOUDS用の撮像モジュールの例証である。図3のAは、超音波トランスデューサーのアレイの結合した線形で平坦な形状とアーケ状の形状の結合した形状をもつ光音響撮像に適した設計を示している。図3のBは、超音波トランスデューサーのアーケ状のアレイをもつレーザー超音波及びレーザー光音響撮像に適した設計を示している。

【0118】

撮像モジュール10は、外部金属化でさらに電気的にシールドされた、ハイポ反響式の音響吸収及び散乱材で製造されたハウジング1を有している。120kHzから12のMHzまでの周波数範囲での検出器として最適化された超広帯域幅超音波トランスデューサー2のアレイは、96個の超広帯域幅の超音波トランスデューサーの線形状とアーケ状(J字状)の組み合わされた形状のアレイと、128個の超広帯域幅の超音波トランスデューサーのアーケ状のアレイである。併進運動のX-Y-Zステージ3は、超音波トランスデューサーアレイの焦点領域に近接した関心のある塊を正確に置くために柔軟性を与える。コンピュータ制御された回転モーター6は、検体内の関心のある塊に対する撮像モジュールの正確な回転の位置決めを可能にする。

【0119】

光音響照射用のファイバー束4a、b、c、dは、50マイクロメートルの直径のガラス繊維、約12mmの直径の円形入力と、平坦な矩形状出力4a、bまたはアーケ状の線形状出力4c、dのいずれかから最適に製造される。これら、1乃至2の分割束が、光音響撮像のための組織の近赤外線レーザー照射の拡大ビームを生成するために円柱レンズで設計されている。2対の束は撮像モジュールに置かれる。1つの対4a、cは、後方モードの皮膚外形の光音響撮像のための超音波トランスデューサーの検出アレイに接近して置かれる。第2の対4b、dは、互いに対向し、検知する超音波のアレイに直角に、そして直交モードでの深い組織光音響撮像用撮像モジュールの直径に沿って置かれる。レーザー超音波生成用のファイバー束5は、50ミクロンの直径のガラス繊維、レーザー・カップリング用の約12mmの直径の矩形入力、及び33個の出力から最適に製造される。即ち、1乃至33の分割束は、各々約1mmの直径の円形出力を有している。このファイバー束は、約1280～2560Hzの高いパルス繰り返し周期で動作するレーザーの短パルスを備えたレーザー超音波ソースを照射する。

【0120】

引き続き図3のA～Bを参照する。図4のA～Bはレーザー超音波エミッターの図である。エミッター15は光ファイバー照射器ホルダー7を含んでおり、光ファイバー照射器ホルダー7はファイバー束5の出力5aを保持し、撮像モジュール10と機能的に接続するように構成されたプレートである。ファイバー束5はサブバンドル出力5aを含んでおり、最適には約32～64のサブバンドルを含んでいる。サブバンドルは、レーザー超音波出射アーチャ7aの上部の角及び下部の角を接続するために、対角線7b上に置かれる。レーザー超音波出射アーチャは最適には、検体の関心部の塊より大きい高さと、関心部の塊の幅より大きい開口角に対応する幅を有する。例として、約90度のアーチャが示される。開口角の範囲は、検体内部の関心部の塊の寸法に依存して60度といった小さい寸法から150度といった大きい寸法まで設計により変化しうる。

10

20

30

40

50

【0121】

8個もの複数の超音波エミッターは、レーザー超音波の出射用の高度に光学的に吸収する物質の薄層で覆われた半球状の対象である。レーザー超音波発生器の限定した直径により、コーティング材層はレーザー超音波の理想的な仮想球形ソースに接近して生成するよう球形に形成されるべきである。プレートホルダー9は複数のレーザー超音波エミッター8を保持する。該複数のレーザー超音波エミッター8は、水のような光音響接触媒質中の超音波の非反響デルタパルスを提供するために、ガラスの光ファイバー束5の出力9aから5aにおいて最適に分離される。

【0122】

図5のA～Cは、レーザーを使用して短い(いわゆるデルタ)超音波パルスの発生の進展を例証する。図5のA～Cは、レーザー超音波(LU)エミッターの本発明の設計が、高振幅(図5のA)および超広周波数スペクトル(図5のB)を備えた短い非反響式パルスを発生することを例証する。図5のCは、LUソースの半球状チップでの設計によって提供されるLU生成の広指向性ダイヤグラムを示しており、それは球状の波面をもつ理想的な超音波に接近するように生成された。球状のチップを備えた設計は出射されたLUのより広い指向性により小さい平坦なソースが好ましい。この設計に基づいて、他の改善された設計が実行された。設計されたLUソースの効率は、 $LUE = 5 [kPa] / [mJ/cm^2]$ 、そして高い熱膨張材料で被覆された、最適化された球状ソースの効率LUEは $100 [kPa / [mJ / cm^2]$ 以上に達する場合がある。

【0123】

図6は、超音波レーザー生成の効率に比例する、Gruneisenパラメータの表である。Gruneisenパラメータは、高い熱膨張と高音速をもつ液体及び固体材料の例に対して与えられたもので、高いレーザー超音波効率を可能にする。しかしながら、最も重要なことは、超音波パルスの生成のために使用されたレーザー波長で材料が非常に強い光吸収を持つことである。金や銀のような材料が薄層として製造された場合は、LU生成の利点の使用され得るプラズモン共鳴吸収を有する。代替的に、PDMSやPMMAなどのポリマーは、強く吸収する分子あるいは粒子で着色された時、LU生成に使用することができる。

【0124】

図7は、2D断層撮影法システムのための携帯型のプローブの設計を示す。リアルタイム・レーザー超音波撮像は、携帯型のプローブ20として小型化された、特別に設計された撮像モジュールを使用して行なうことができる。図7は、128個の超音波トランスデューサーの線形アレイの一部としての2つの4-6mmの超音波トランスデューサー21a、bを示す。光学的吸収層23にレーザパルス22aを送達するために、光ファイバーバンドル22は2つのトランスデューサー間に挿入され、レーザパルスに応答して超音波パルス23aを生成する。音響レンズ24は、レーザーによって生じた超音波パルスを、関心部の塊の組織の薄片内で集光し、撮像された組織の薄層からのみ反射した超音波パルスを集めることを支援する。もし音響レンズが強い光吸収および著しい熱膨張を有する材料から少なくとも部分的に製造されれば、超音波エミッターとして役立つことができる。

【0125】

図8のA～Cは、電気的に生成された超音波パルスと比較して、レーザー超音波パルスの利点を実証する。標準的な商用超音波トランスデューサーによって製作された、電気的に生成された超音波パルス(図8のA)は強く反響し、その結果、このパルスのエンベロープは超音波断層法の画像の再構築中に使用されなければならない。これに対して、レーザーによって発生したパルスは非反響であり、また高振幅を有している。当業者は図8のAおよびBから、レーザー超音波断層法は、電気的に生成した超音波パルスを使用する超音波の空間分解能より約3倍良好な空間分解能を達成することができるという結論を得ることができる。図8のCはレーザー超音波パルスのその超可聴周波数スペクトルが電気的に生成された超音波パルスと比較されて、はるかに広いことを示す図である。レーザー超音波に利用可能な超可聴周波数の極めて広いスペクトルは、より大きい空間分解能を生じ

10

20

30

40

50

るだけでなく、超音波撮像システムを使用する診断の目的に叶う組織の特徴化の方法として超音波分光法に使用することができる。

【0126】

図9のA～Bは、LOUIS-3Dシステムで達成された空間分解能の例である。図9のAにおいて、3本の交差する馬毛の毛が検体として撮像され、光音響画像の輝度断面積が毛のうちの1つのために示されている。馬毛は、約100～150ミクロンの直径を有する。図9のBにおいて、画像の輝度は300ミクロンに等しいFWHMをもつガウス(Gaussian)形状を示す。そのような空間分解能は、150kHzから5MHzまでの感度帯域幅を有する超音波トランスデューサーアレイを検出して達成される。画像解像度は、超音波トランスデューサーの帯域幅を広げること、トランスデューサーの横方向寸法の低減およびより正確なシステム・アラインメントでさらに改善され得る。

10

【0127】

図10のA～Bは、極めて広い超音波周波数の帯域幅内で鋭敏な超音波トランスデューサーの重要性を例証している。PZTで作られた超音波トランスデューサーによる吸収球体から検知された光音響の性能・標準的な比較的狭い帯域幅超音波トランスデューサー(図10のA)および単結晶PMNセラミック(図10のB)で作られた新しい極めて広い帯域幅トランスデューサーが示される。同様の特性はMPT単結晶セラミックスから観察された。図10のAの特性は強く反響している、即ち歪められており、一方図10のBの特性はN字状の非反響パルスを示し、それは球体の定量的に正確な光音響の画像の再構築に使用することができる。

20

【0128】

図11のA～Bは、後方モードの照射を用いてLOUIS-3Dでin-vivoで得られたマウス検体の皮膚の外形の三次元の光音響画像の2D投影図である。532nmのレーザー照射波長、および信号と画像処理方法が、皮膚表面を強調するために選ばれた。皮膚外形の知識は、2つのドメインへの撮像モジュールの内部の塊の分離を可能にする。すなわち、検体のドメインおよび光音響の接触媒質の外部ドメイン。接触媒質のすべての特性が周知であるので、2つのドメインの分離は、検体の塊の光音響及び超音波画像のはるかにより正確な再構築を可能にする。

30

【0129】

図12のA～Bは、音速の撮像が価値のある診断情報で形態を与えることを例証する。図12のAの画像は、腫瘍をもつ乳房をシミュレートするファントム中で音速(SoSまたはSOS)の配分を表わす。典型的に、乳癌は正常な乳房組織のSoSより高いSoSを有する。図12のBの超音波減衰(UA)の画像は価値のある診断情報を備えた形態、例えば脂肪および腺組織の減衰が乳房において異なることを表している。診断情報に加えて、SoSとUAの画像は、異種混合の組織中の光音響及び超音波画像再構成アルゴリズムの補正を可能にする。人間の検体では、解剖学的超音波撮像は、腫瘍と血管のバックグラウンド組織、SoSおよびUA情報及び形態、並びに形状および構造的特徴を提供することができる。

30

【0130】

図13は、マウス検体の光音響の画像の2D投影図を示す。画像は、LOUISの光音響のサブシステムによって解剖学的画像を製作することができる事を実証する。軟繊維器官およびより大きな血管は視覚化することができるだけではなく、皮膚、背骨、肋骨および関節の微小血管系を視覚化することができる。

40

【0131】

図14は、動物検体の血管(即ち、血管造影法)3DのLOUIS画像の2D投影図を示す。機能的な光音響の撮像は、診断目的のための組織と血管の[Hb]および[HbO](及びヘマトクリットの合計)の測定、心臓機能および血流の評価および腫瘍血管形成の評価を提供することができる。50ミクロンもの小さな微細血管はハイコントラスト(分解能300ミクロン)によるLOUIS画像上で視認できる。吸収係数の定量的精度は血管ファントムで約0.1/cmであることが分かった。

50

【0132】

図15は、生きたマウスの脳血管の例示的な光音響画像を示す。この種の撮像は、脳卒中および脳の精神的外傷の検出および特性化に重要である。この実施形態は、外因性の造影剤を使用して、分子撮像に対するLOUISの能力を実証する。

【0133】

図16のA～Cは、バイオ共役体のGNRに基づく標的にされた造影剤を使用して視覚化した乳癌受容体の3D光音響画像の2D投影図を示す。造影剤の注入の前に、マウス腫瘍（図16のA）が、その微小血管系（図16のB）に基づいて視覚化された。PEG-ハーセプチン（Hercaptin）（図16のC）で結合した金のナノかん状体（GNR）の静脈注射の後、BT474乳癌細胞のHER2/neuの標的にされた分子受容体の分布は、最もコントラストにされた特徴になった。定量的情報は光音響撮像の主要な長所で、検体中の最も生理学上重要な分子の光吸収係数および濃度の絶対値を提供することができる。

10

【0134】

図17のA～BはLOUIS-3Dで獲得して再構築された例証的な乳房の3Dレーザー光音響画像である。照射に使用されたレーザー波長は右の乳房（図17のA）の低い血液酸素飽和度レベルをもつ静脈膜および組織を強調するために760nmであり、および左の乳房（図17のB）の動脈および酸化された組織を強調するために1064nmであった。照射の光音響直交モードはこれらの画像を得るために使用された。超音波および光音響の撮像の組み合わせは、LOUISによって生成することができる。全く同一のプローブとエレクトロニクスのハードウェアは、相補的な生物医学情報を産出して、超音波および光音響画像の相互記載を可能にする。

20

【0135】

図18はカーブレット変換を使用するデータ空間回復に基づいた定量的情報を高精度で光音響画像を再構成したのち、フィルタ補正逆投影法を使用して画像を再構成する方法を例証する。この方法はリアルタイム撮像化法であり、光音響の画像再構成の反復法と同等又はより正確である。

30

【0136】

図19のA～Bは標準フィルタ補正逆投影法アルゴリズムを使用して再構成されたマウス血管の2つの光音響画像を示しており、それは、データ空間復元のカーブレットデコンボリューション方法で処理された光音響の信号を使用して、顕著なぶれおよびひずみ（図19のA）とフィルタ補正逆投影法アルゴリズムを生成し、システム・ハードウェアの不完全性に関連付けられた信号歪みと、組織（図19のB）を介して伝搬する間に生じる変更を除去する。

30

【0137】

図20のA～Bは、測定された光音響の信号データ（図20のA）の全セットをとるフィルタ処理された背景投影アルゴリズムと、測定された光音響の信号データ（図20のB）のセットのたった1/4の部分をとる反復的アルゴリズムを使用して再構築された2つの画像イメージを示す。この例は、データ収集時間およびシステムコストの著しい減少を画質の小さい劣化と引き換えることにより検知するトランスデューサーの数を最適化することができるることを示す。希薄なデータを使用して、LOUIS-3Dの現在の設計、および3D画像再構成の反復するアルゴリズムについての我々の理解に基づいて、我々は、LOUIS-3Dがリアルタイムの体積測定の画像を生産することができるここを教える、即ち、1秒当たり多数のフレームのビデオレートの画像を得る。撮像モジュールの可能な1つの設計は、超音波トランスデューサ（例えば512の検出器）で希薄であるが等しく覆われた球体である。それは、対象のまわりの回転のない1つの静的な位置の3D画像を得ることができる。将来ますます強力なコンピュータにより、再構築を熟考される、さらに3D画像（即ち、まさに高分解能を備えた大量）は1秒よりも速く遂行することができる。次の参照は本明細書に引用される。

40

【0138】

50

- 1 . J emal et al . C A C a n c e r J . C l i n . 2 0 1 0 ;
6 0 (4) : 2 7 7 - 3 0 0 .
- 2 . P . C . G o t z s c h e a n d M . N i e l s e n : C o c h r a n e D a t a b a s e S y s t R e v . 2 0 1 1 ; 1 : C D 0 0 1 8 7
7 . R e v i e w .
- 3 . S . L . E d e l l a n d M . D . E i s e n . D e l M e d J . 1 9 9 9 ; 7 1 (9) : 3 7 7 - 3 8 2 .
- 4 . S W F l e t c h e r a n d J G E l m o r e . L a n c e t 2 0 0 5 ; 3 6 5 (9 4 5 3) : 7 - 8 .
- 5 . K u m a r et al . M o l e c . M e d . 2 0 0 5 ; 1 0 2 (2) 10 : 1 3 8 - 1 4 1 .
- 6 . C o n j u s t e a u et al . R e v . S c i . I n s t . 2 0 0 9 ; 8 0 : 0 9 3 7 0 8 (1 - 5) .
- 7 . O ' D o n n e l l et al , E u r . P h y s . J . S p e c T o p i c s - 2 0 0 8 .
- 8 . O r a e v s k y et al . P r o c . S P I E 1 9 9 4 ; 2 1 3 4 A : 1 2 2 - 1 2 8 .
- 9 . O r a e v s k y et al . U S P a t e n t # 0 5 , 8 4 0 , 0 2 3 (3 1 J a n 1 9 9 6)
- 1 0 . R . A . K r u g e r a n d P . L i u . M e d . P h y s . 1 2 0 9 9 4 ; 2 1 (7) : 1 1 7 9 - 1 1 8 4 .
- 1 1 . R . A . K r u g e r U S P a t e n t 0 5 , 7 1 3 , 3 5 6 (4 O c t 1 9 9 6) .
- 1 2 . B r e c h t et al . J . B i o m e d . O p t i c s 2 0 0 9 ; 1 4 (6) , 0 1 2 9 0 6 1 - 8 .
- 1 3 . P r a m a n i k et al . M e d i c a l P h y s i c s , 3 5 , 2 2 1 8 - 2 2 2 3 , 2 0 0 8 .
- 1 4 . E r m i l o v et al . J B i o m e d O p t . 2 0 0 9 ; 1 4 (2) : 0 2 4 0 0 7 (1 - 1 4) .
- 1 5 . A . A . O r a e v s k y : O p t o a c o u s t i c t o m o g r a p h y o f t h e b r e a s t , C h a p t e r 3 3 i n " P h o t o a c o u s t i c i m a g i n g a n d s p e c t r o s c o p y " , e d . b y L . W a n g , T a y l o r a n d F r a n c i s G r o u p , N e w Y o r k , 2 0 0 9 . 30
- 1 6 . M a n o h a r et al . O p t . E x p r e s s 2 0 0 7 ; 1 5 (1 9) , 1 2 2 7 7 - 1 2 2 8 5 .
- 1 7 . K r u g e r et al . M e d . P h y s . , 2 0 1 0 ; 3 7 : 6 0 9 6 .
- 1 8 . M . X u a n d L . - H . W a n g , R e v i e w o f S c i e n t i f i c I n s t r u m e n t s 7 7 (4) , 0 4 1 1 0 1 , 2 0 0 6 . 40
- 1 9 . S i m o n o v a et al . M o s c o w U n i v e r s i t y P h y s i c s B u l l e t i n , 2 0 0 9 ; 6 4 (4) : 3 9 4 - 3 9 6 .
- 2 0 . J o s e et al . O p t . E x p r e s s 1 9 , 2 0 9 3 - 2 1 0 4 (2 0 1 1) .
- 2 1 . D u r i c et al . M e d . P h y s . 2 0 0 7 ; 3 4 , 7 7 3 .
- 2 2 . G l i d e - H u r s t et al . M e d . P h y s . 3 7 , 4 5 2 6 (2 0 1 0) .
- 2 3 . L i et al . M e d . P h y s . 3 7 , 2 2 3 3 (2 0 1 0) 50

24. Glide-Hurst et al. *Med. Phys.* 35, 39
88 (2008).
25. Li et al. *Proc. SPIE*, 6920, 692009 (2008).
26. Duric et al. *Proc. SPIE* 6920, 692000 (2008).
27. Zhang et al. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28, pp. 1781 - 1790, 2009. 10
28. Modgil et al. *J. Biomed. Opt.*, 15, 021308, 2010.
29. Wang et al. *IEEE Transactions on Medical Imaging*,
30. 203 - 214, 2011. 30. Shah et al. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(8): 4420 - 4425.
31. Ghosh et al. *Appl. Optics* 2001; 40(1): 176 - 184.
32. Zhu et al. *Radiology* 2005; 237(1): 57 - 66. Erratum in: *Radiology* 2006; 239(2): 613. 20
33. Karabutov et al. *Proc. SPIE* 2000; 3916: 228 - 23934.
34. Oraevsky et al. *Proc. SPIE* 1999, 3597: 352 - 363.
35. Gosenick et al. *Proc. Natl Acad Sci* 2001; 98(8): 4420 - 4425.
36. Ghosh et al. *Appl. Optics* 2001; 40(1): 176 - 184. 30
37. Andreev et al. *IEEE Trans.UFFC* 2003; 50(10): 1280 - 1287.
38. A. A. Karabutov and A. A. Oraevsky, *Proc. SPIE* 2000; 3916: 228 - 239.
39. Fessler and W. L. Rogers, "Resolution properties of regularized image reconstruction methods", Technical Report No. 297, Department of Electrical Engineering and Computer Science, The University of Michigan, 1996. 40
40. Andreev et al. *IEEE Trans. UFFC* 2003; 50(10): 1280 - 1287.
41. A. A. Karabutov and A. A. Oraevsky. *Proc. SPIE* 2000; 3916: 228 - 239.
42. M. Xu and L. Wang. *Phys. Rev. E*, 71, 016706, 2005.
43. Oraevsky et al. *photoacoustic Tomography*, in *Biomedical Photonics Handbook*, ed. By T. Vo-Dinh, CRC Press, 2003, Vol. PM125, Chapter 34, pp. 34/1 - 34/34. 50

44. Candès and D. Donoho. *Wavelet Applications in Signal and Image Processing*, 41 19, 2000.
45. Chauris and T. Nguyen. *Geophysics*, 73, S35, 2008.
46. E. Y. Sidky and X. Pan, *Phys. Med. Biol.*, 53, 4777-4807, 2008.
47. Guo et al. *J. Biomed. Optics*, 15, 021311, 2010.
48. Smith, M. Goldberg, and E. Liu, *Ultrasonic Imaging*, 2, 291 - 301, 1980. 10
49. Anderson, *Journal of the Acoustical Society of America*, 81, 1 190 - 1 192, 1987.
50. S. Kim, *Geophysics*, 67, 1225 - 1231, 2002.
51. S. Norton, "Journal of the Optical Society of America A", 4, 1919 - 1922, 1987.
52. Li et al. *IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging* (ISBI), 896 - 899, (2006). 20
53. Anastasio et al. *Proc. SPIE*, 5750, 298 - 304 (2005).

【0139】

本発明は、極めて広い帯域幅の非反響式のレーザーに引き起こされた超音波パルス信号に基づいた画像を提供する断層撮影法システムの技術の長年のニーズを満たす。システムは定量的な機能と分子並びに解剖学的画像を、相互記載され、相互に与えられたレーザー超音波および光音響画像を介して提供する。本明細書に記載された仕様と実施形態は、添付の特定のシステム、方法およびそれらの生物医学の応用の開示を提供する役割を果たす。

【図 1 A】

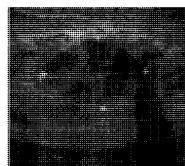


FIG. 1A

【図 1 B】

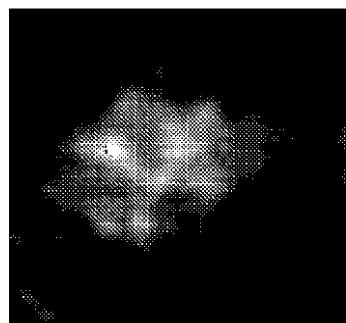


FIG. 1B

【図 1 C】

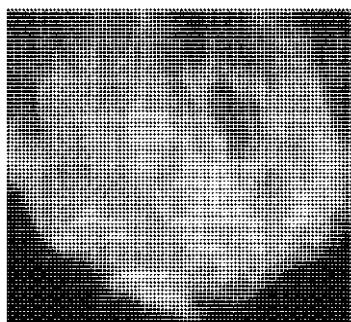


FIG. 1C

【図 2】

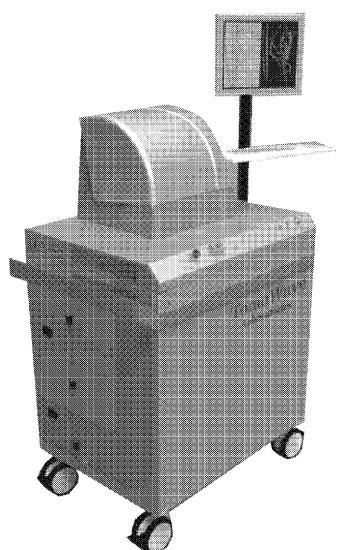


FIG. 2

【図 3 A】

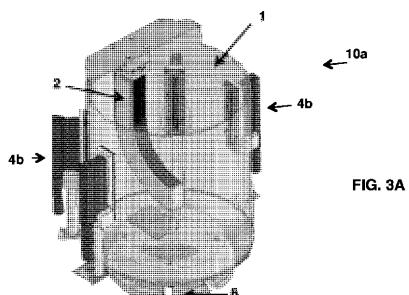


FIG. 3A

【図 3 B】

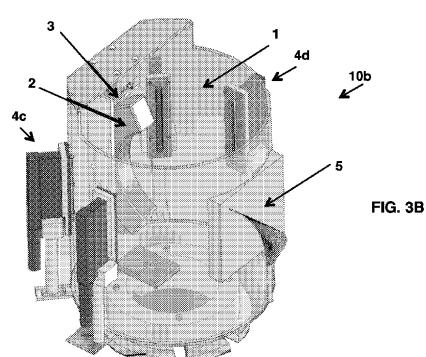


FIG. 3B

【図 4 A】

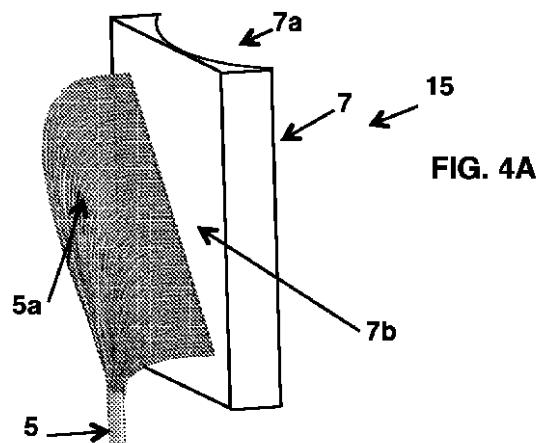


FIG. 4A

【図 4 B】

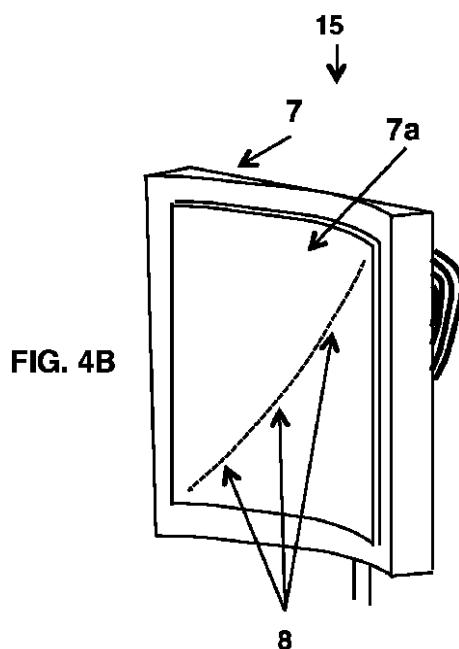


FIG. 4B

【図 4 C】

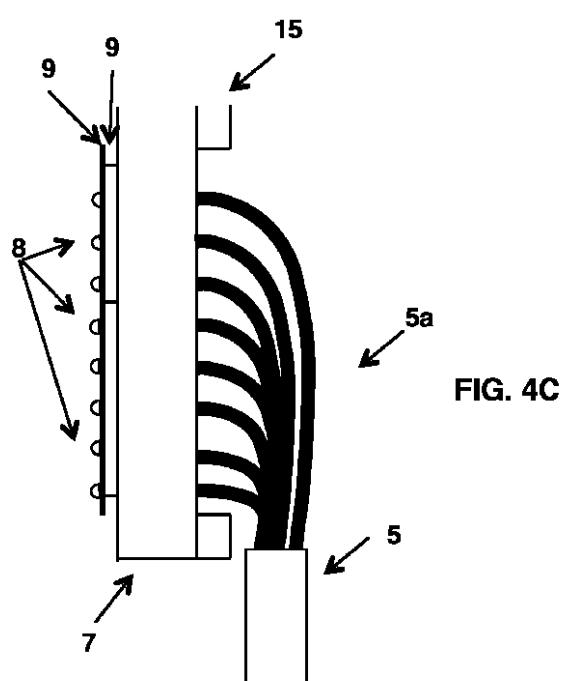


FIG. 4C

【図 7】

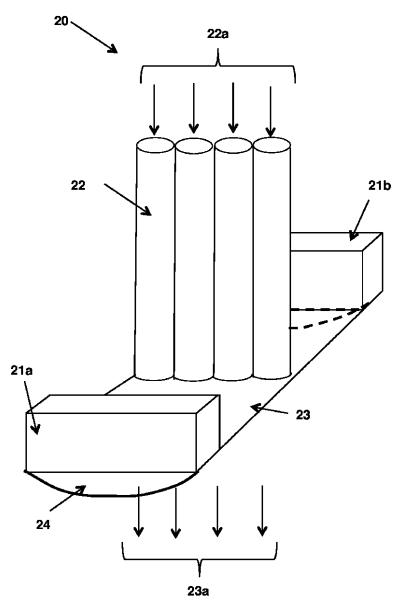


FIG. 7

【図 11A】

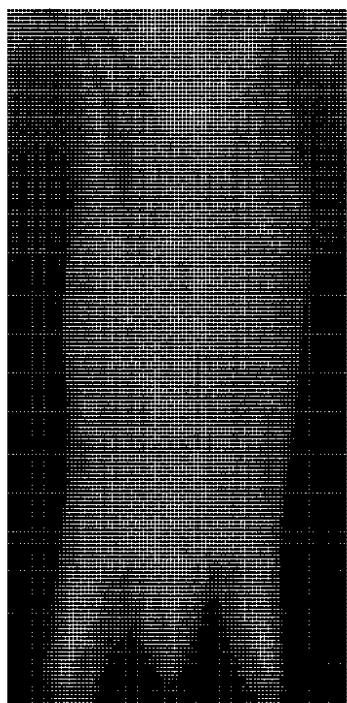


FIG. 11A

【図 11B】

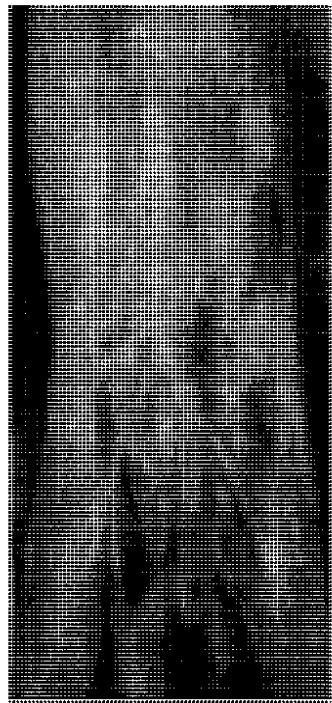


FIG. 11B

【図 12A】

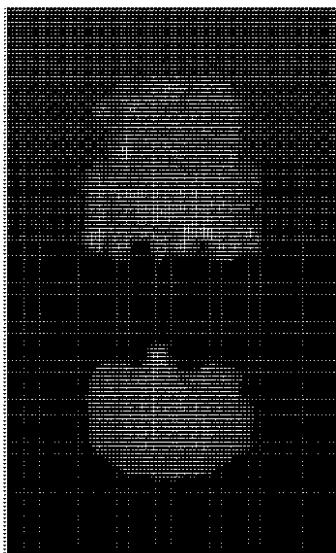


FIG. 12A

【図 12B】

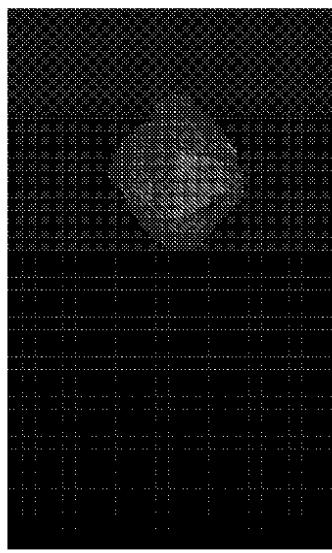


FIG. 12B

【図 13】

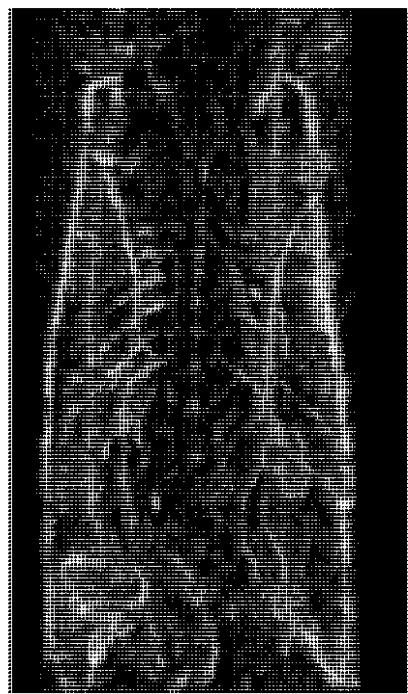


FIG. 13

【図 14】

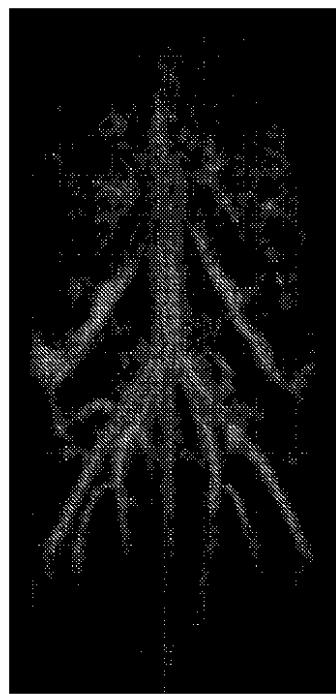


FIG. 14

【図 15】

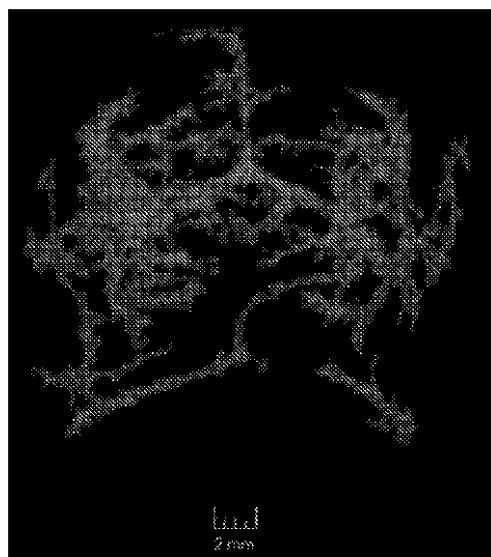


FIG. 15

【図 17 A】

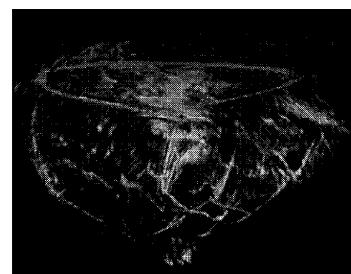


FIG. 17A

【図 17 B】

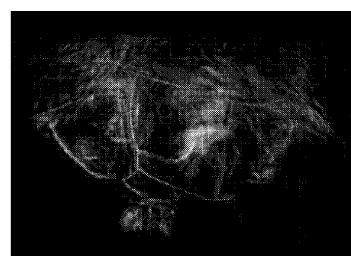


FIG. 17B

【図 19 A】



FIG. 19A

【図 19B】



FIG. 19B

【図 20A】

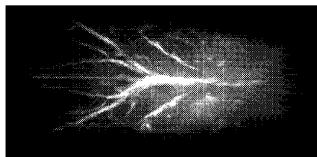


FIG. 20A

【図 20B】

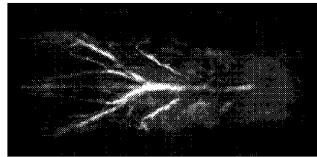
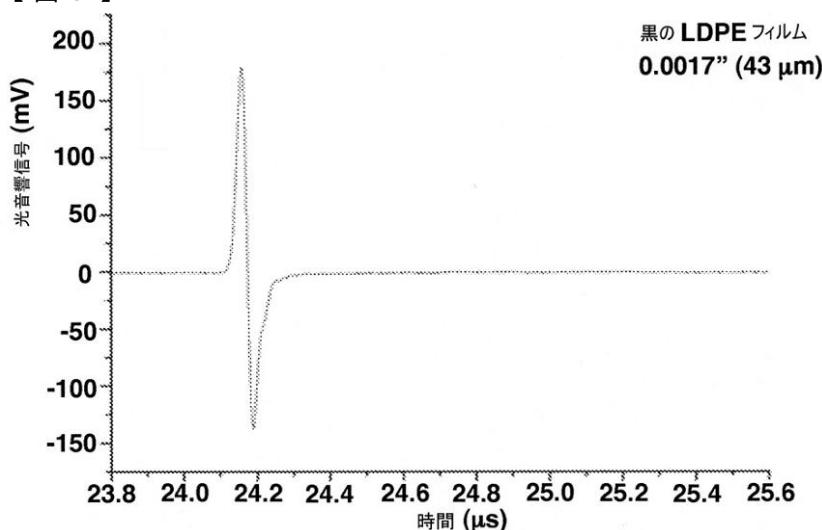
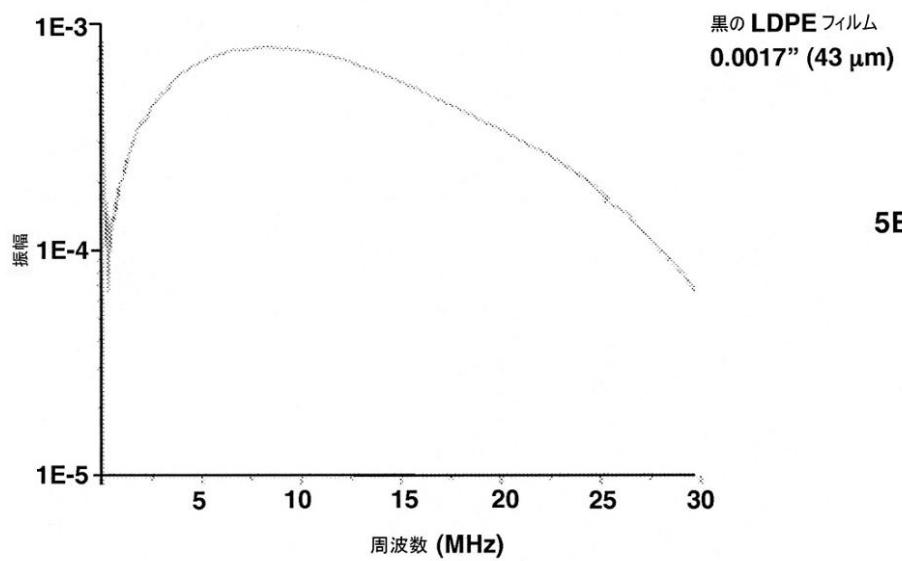


FIG. 20B

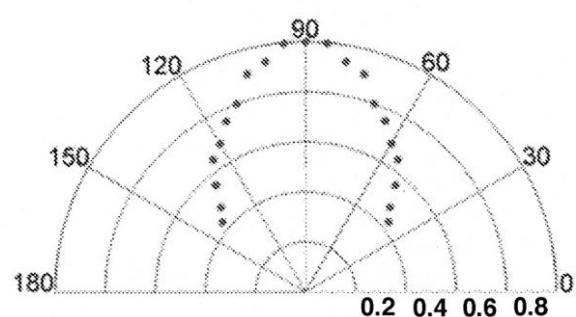
【図 5】



5A



5B



5C

【図6】

Gruneisen パラメーター

$$\Gamma = \{A \cdot s^2\} / C$$

A - 膨張の体積測定係数

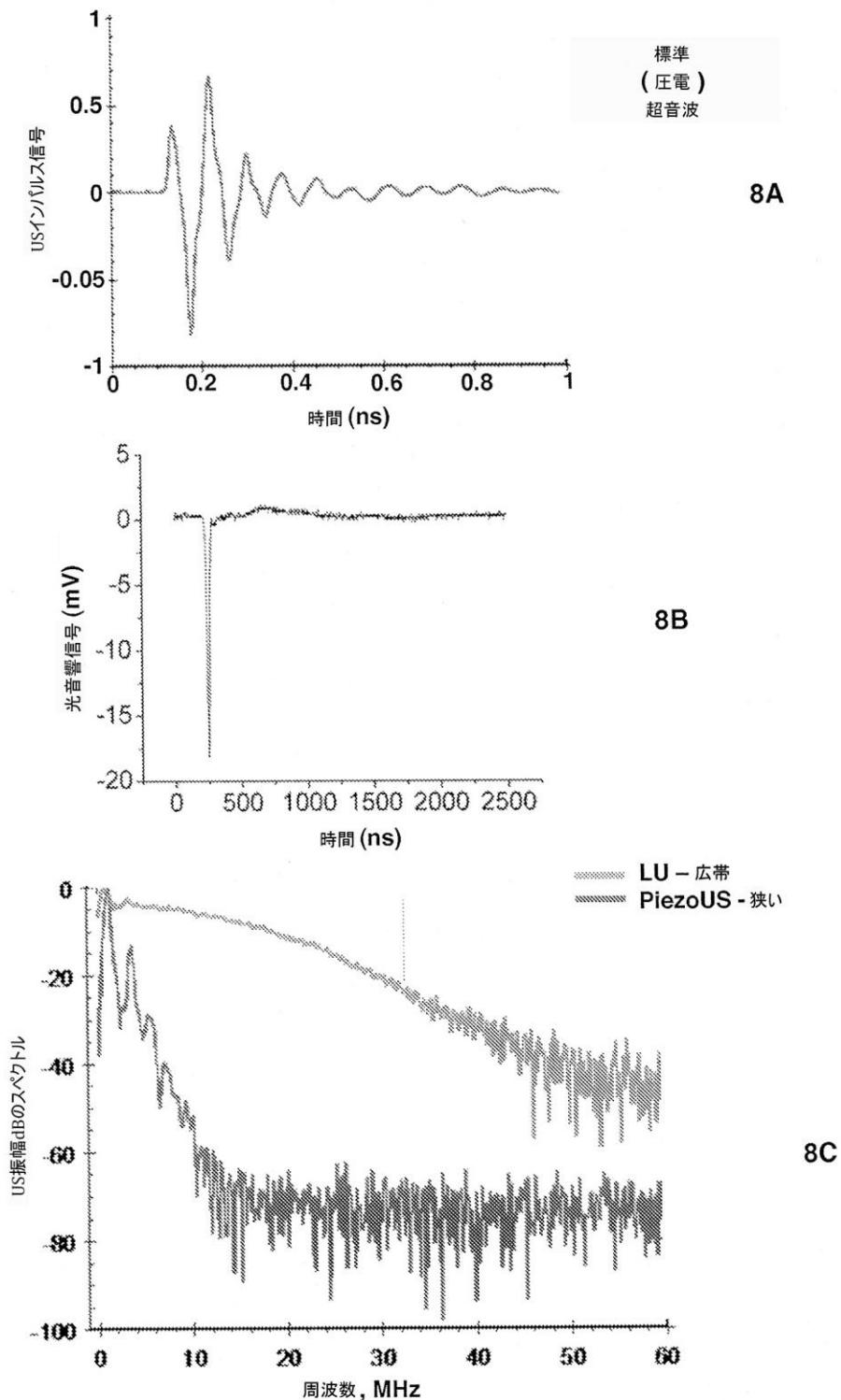
s - 音速

C - P-constでの熱容量

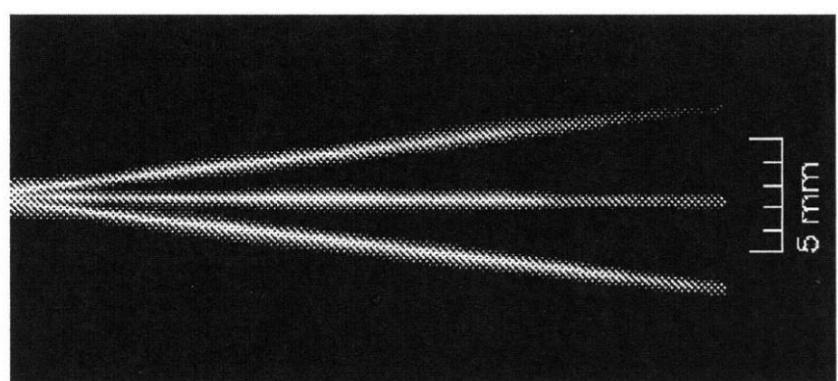
J

材料	s, m/s	A, 1/K	C, J/(g*K)	Γ
アルコール (エタノール)	1144	0.00109	2.44	0.58464
エチレン	1644			
グリコール	1644	0.00057	2.41	0.639236
グリセロール (グリセリン)	1904	0.0005	2.38	0.7616
水銀	1450	0.00018	0.1395	2.712903
オリーブ油	1430	0.0007	2	0.715715
水, 20°C	1482	0.000207	4.1818	0.108719
水, 37°C	1523	0.0003605	4.1782	0.200132
金	3240	0.0000426	0.129	3.466649
銀	3650	0.0000585	0.233	3.34492
アニールされた、 銅	4760	0.0000498	0.385	2.930775
アルミニウム	6420	0.0000666	0.897	3.060214
白金	3260	0.000027	0.133	2.157483

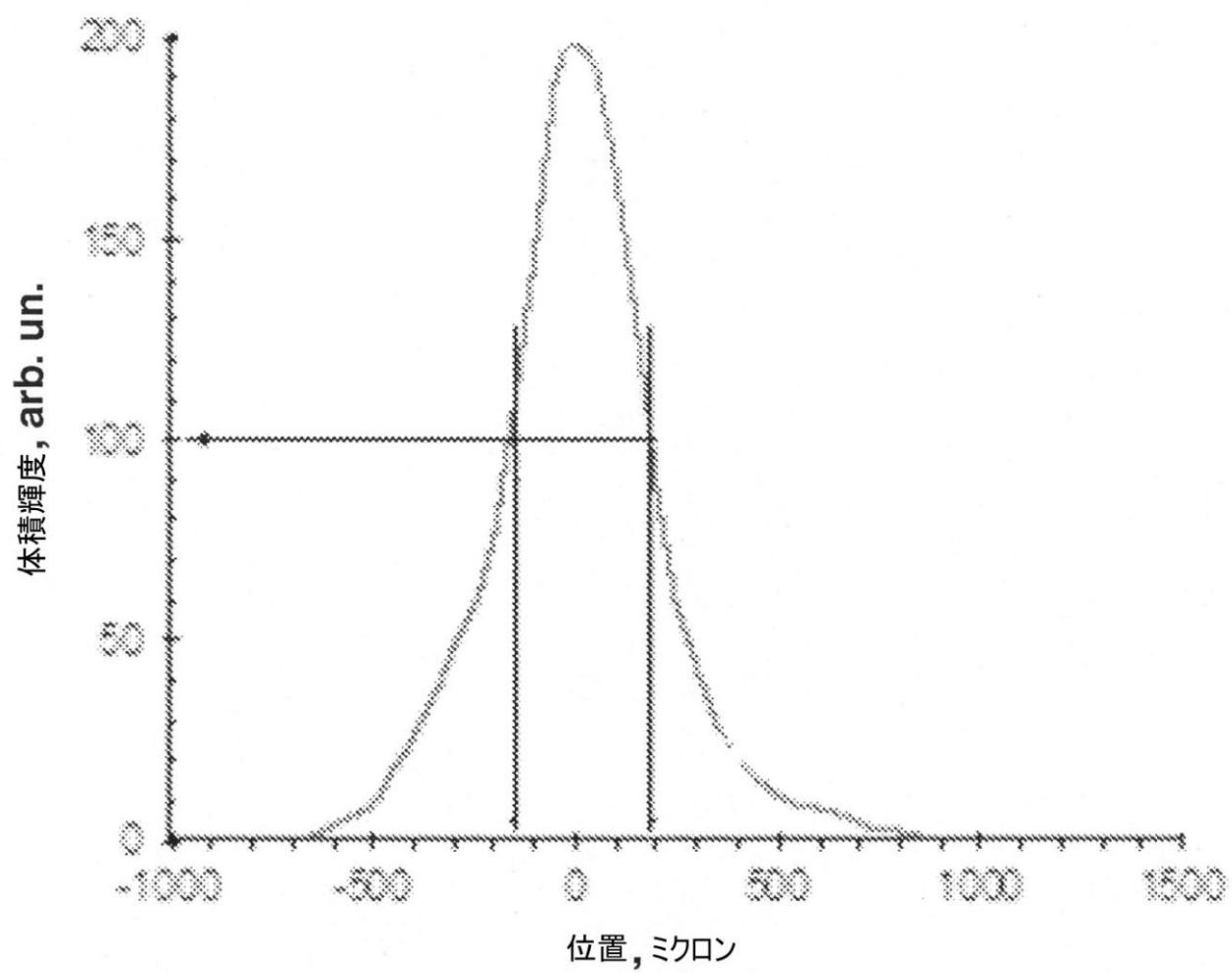
【図8】



【図9】

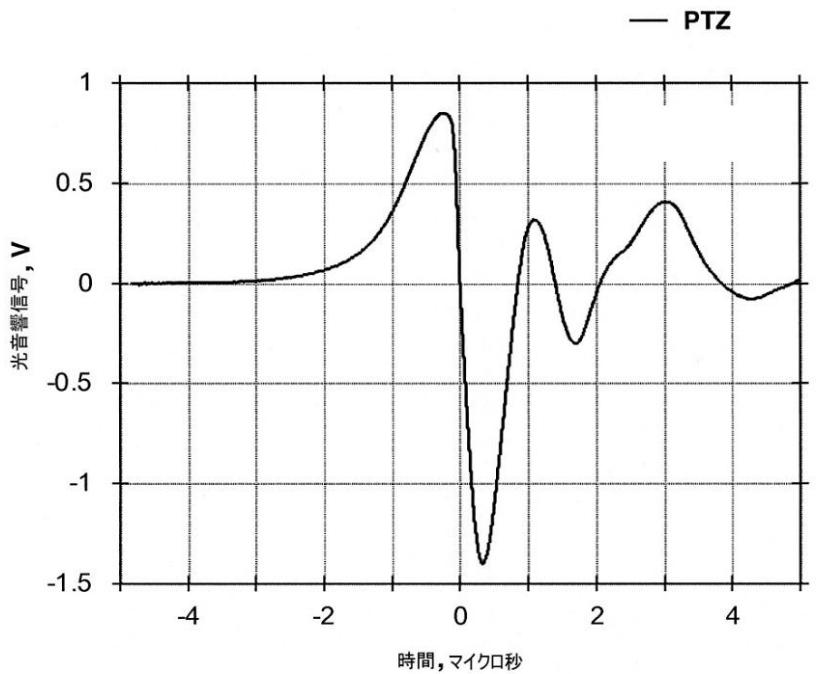


9A

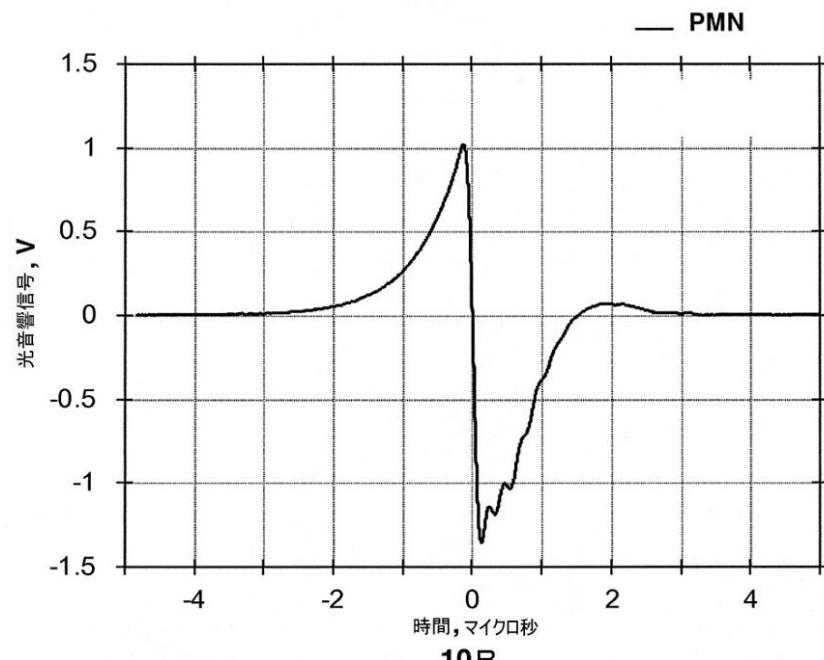
300 μm 

9B

【図 10】

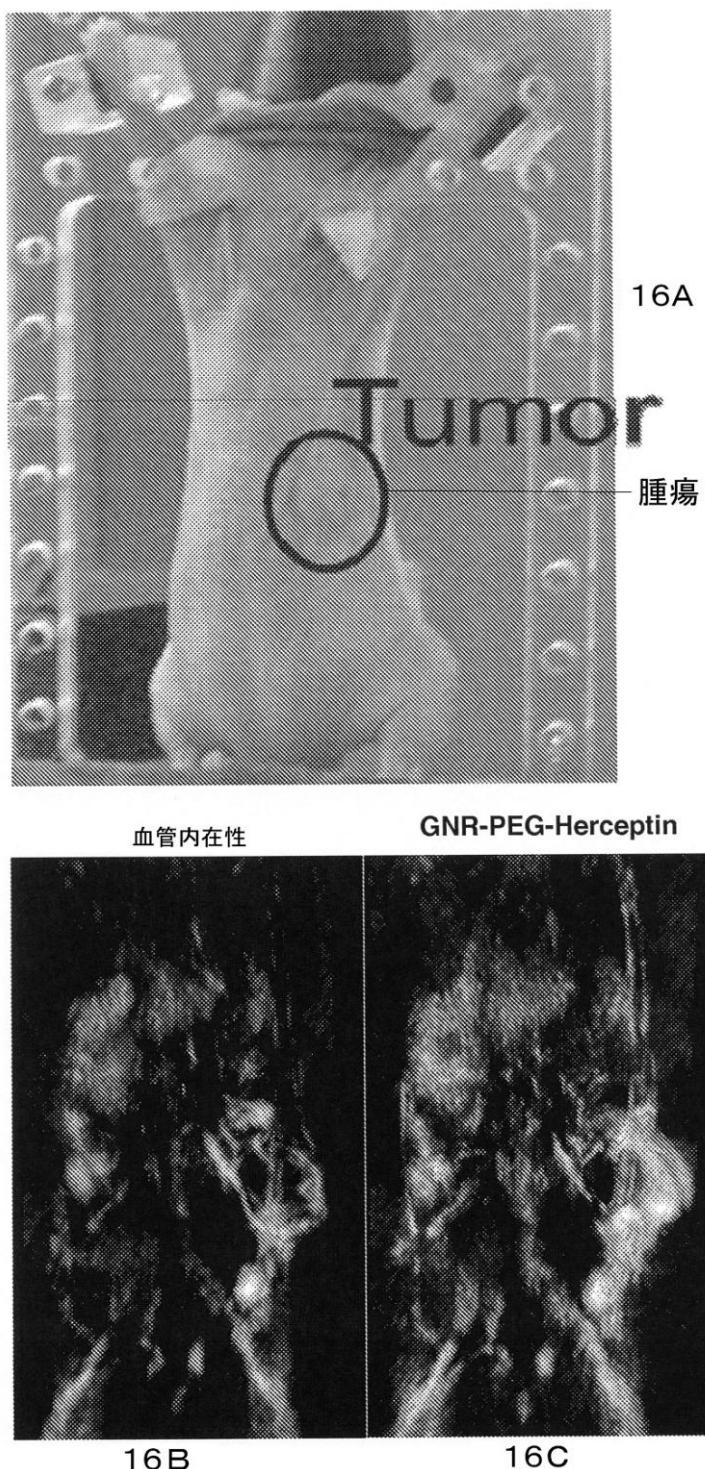


10A

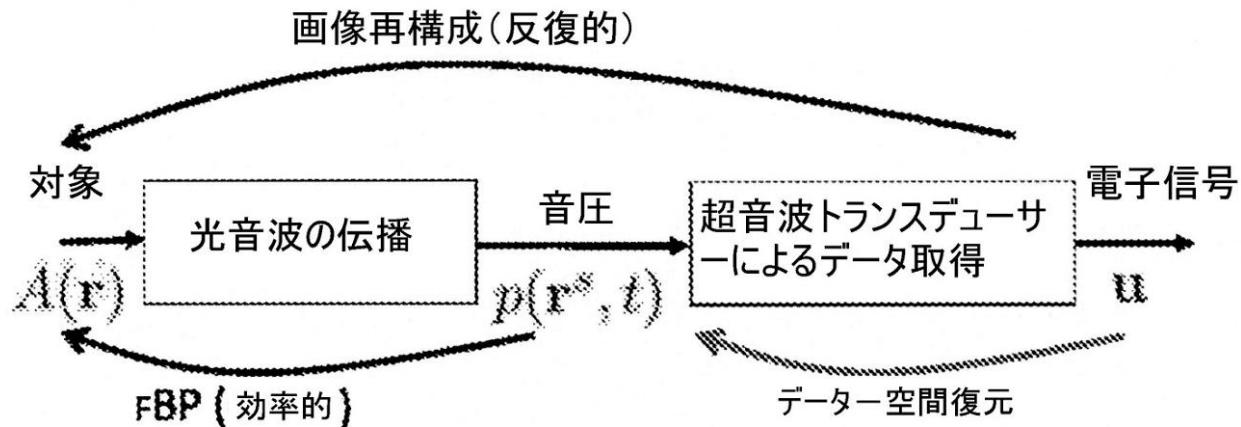


10B

【図 16】



【図 18】



光音圧サイノグラムの平滑な曲線は、カーブレットによって
スパース的に表わされる：

$$p(r^s, t) = \sum_{\mu} [\theta]_{\mu} \gamma_{\mu}(r^s, t)$$

- γ_{μ} : カーブレット
- θ : カーブレット係数ベクトル
- スパース性: ゼロに等しい θ のほとんどの要素

- スパース性は、解像度および定量的情報を失うことなく、
データ復元を正則化する先駆的情報として利用され得る

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta} \|u - H^* C^T \theta\|^2 + \lambda \|\theta\|_1$$

$$p = C^T \hat{\theta}$$

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2013/022801															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61B 8/00 (2006.01)</i> <i>G01N 21/00 (2006.01)</i> <i>G01N 29/34 (2006.01)</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 8/00, G01N 21/00, 29/34																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PAJ, Esp@cenet, Information Retrieval System of FIPS (http://www.fips.ru), VINITI.RU, CIPO (CanadaPO), SIPO DB, AIPN, SCSML, FSSI.RU																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Mohammad A. Yaseen et al. Optoacoustic imaging of the prostate: development toward image-guided biopsy. <i>Journal of Biomedica Optics</i> 15(2), 021310 (March/April 2010)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-31</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2010/0152591 A1 (ZENGPIN YU et al.) 17.06.2010, fig. 2a, [0089], [0100]-[0105]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 6, 24-31</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Tyler Harrison et al. Combined photoacoustic and ultrasound biomicroscopy. <i>Optics Express</i> 22041, Vol. 17, No. 24, 23 November 2009</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">5-31</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6635486 B2 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 21.10.2003, col. 1, lines 10-13, col. 2, lines 10-20, col. 5, lines 24-63, col. 10, lines 55-67, col. 14, lines 18-24</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">2-12, 20-21, 24-31</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	Mohammad A. Yaseen et al. Optoacoustic imaging of the prostate: development toward image-guided biopsy. <i>Journal of Biomedica Optics</i> 15(2), 021310 (March/April 2010)	1-31	Y	US 2010/0152591 A1 (ZENGPIN YU et al.) 17.06.2010, fig. 2a, [0089], [0100]-[0105]	1-4, 6, 24-31	Y	Tyler Harrison et al. Combined photoacoustic and ultrasound biomicroscopy. <i>Optics Express</i> 22041, Vol. 17, No. 24, 23 November 2009	5-31	Y	US 6635486 B2 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 21.10.2003, col. 1, lines 10-13, col. 2, lines 10-20, col. 5, lines 24-63, col. 10, lines 55-67, col. 14, lines 18-24	2-12, 20-21, 24-31
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	Mohammad A. Yaseen et al. Optoacoustic imaging of the prostate: development toward image-guided biopsy. <i>Journal of Biomedica Optics</i> 15(2), 021310 (March/April 2010)	1-31															
Y	US 2010/0152591 A1 (ZENGPIN YU et al.) 17.06.2010, fig. 2a, [0089], [0100]-[0105]	1-4, 6, 24-31															
Y	Tyler Harrison et al. Combined photoacoustic and ultrasound biomicroscopy. <i>Optics Express</i> 22041, Vol. 17, No. 24, 23 November 2009	5-31															
Y	US 6635486 B2 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 21.10.2003, col. 1, lines 10-13, col. 2, lines 10-20, col. 5, lines 24-63, col. 10, lines 55-67, col. 14, lines 18-24	2-12, 20-21, 24-31															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 09 April 2013 (09.04.2013)		Date of mailing of the international search report 25 April 2013 (25.04.2013)															
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1 Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		Authorized officer O. Shustova Telephone No. (499) 240-25-91															

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 エルミロフ,セルゲイ,エー.

アメリカ合衆国 77025 テキサス州 ヒューストン アパート. 737 リンクウッド・ドライブ 4045

(72)発明者 コンジュストー,アンドレ

アメリカ合衆国 77035 テキサス州 ヒューストン コーチフィールド 11742

(72)発明者 アナスタシオ,マーク

アメリカ合衆国 63110 ミズーリ州 セントルイス アルコアベニュー 4537

F ターム(参考) 4C601 DD08 DE06 DE16 DE18

专利名称(译)	激光光声超声成像系统 (Louis) 及使用方法		
公开(公告)号	JP2015507947A	公开(公告)日	2015-03-16
申请号	JP2014553542	申请日	2013-01-23
[标]申请(专利权)人(译)	托莫波实验室墨		
申请(专利权)人(译)	托莫波实验室 , 油墨.		
[标]发明人	オラエフスキーアレクサンダーエー エルミロフセルゲイエー コンジュストーアンドレ アナスタシオマーク		
发明人	オラエフスキーアレクサンダー,エー. エルミロフ,セルゲイ,エー. コンジュストー,アンドレ アナスタシオ,マーク		
IPC分类号	A61B8/13		
CPC分类号	A61B5/0035 A61B5/0095 A61B5/4312 A61B5/708 A61B8/0825 A61B8/4416 A61B8/483 A61B2562/14 A61B2562/146 A61B2576/00 G16H30/40		
FI分类号	A61B8/13		
F-TERM分类号	4C601/DD08 4C601/DE06 4C601/DE16 4C601/DE18		
优先权	61/605276 2012-03-01 US 61/632387 2012-01-23 US		
其他公开文献	JP2015507947A5 JP6148257B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文描述了用于三维断层摄影系统的系统，方法和组件。该系统是结合了激光超声系统和激光光声系统的双模态成像系统。该双模态成像系统用于基于声音的速度，超声的衰减或超声的后向散射以及吸收的光能密度或从中得出的物体的速度在对象的体内创建断层图像。它包括用于基于各种可能的定量参数来产生对象的身体的光吸收系数的分布的光声断层图像的装置。类似地，提供了使用双模态成像系统来增加对象内获得的定量信息的对比度，分辨率和准确性的方法。该方法包括以下步骤：基于声音的速度和/或超声的衰减以及轮廓体积中吸收的光能，创建感兴趣体积的轮廓边界的图像以及空间或时间上相互关联的图像。包括在内。 [选择图]无

$$TOF(r_s, r_d) = \int_{L} \frac{1}{C(r)} dr$$