

(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2010-503421

(P2010-503421A)

(43) 公表日 平成22年2月4日(2010.2.4)

(51) Int.Cl.

A 6 1 B 8/06 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 8/06

テーマコード(参考)

4 C 6 0 1

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 62 頁)

(21) 出願番号 特願2009-519706 (P2009-519706)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月13日 (2007.7.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年3月9日 (2009.3.9)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2007/073433
 (87) 國際公開番号 WO2008/008936
 (87) 國際公開日 平成20年1月17日 (2008.1.17)
 (31) 優先権主張番号 60/830,880
 (32) 優先日 平成18年7月13日 (2006.7.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/936,220
 (32) 優先日 平成19年6月19日 (2007.6.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

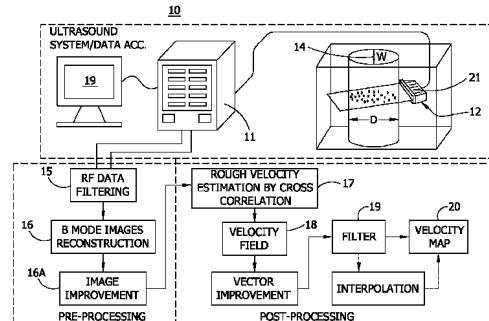
(71) 出願人 509011488
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ コロラド
 アメリカ合衆国 コロラド州 80309
 、ボルダー、3 エスワイエス、リージェント アドミニストレイティブ センタ
 ー 201
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 (72) 発明者 シャンダス, ロビン
 アメリカ合衆国 コロラド州 80304
 、ボルダー、キングウッド プレイス
 1408

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】エコー粒子画像速度(EPIV)およびエコー粒子追跡速度測定(EPTV)システムおよび方法

(57) 【要約】

流体流を検出するためのシステムおよび方法。超音波システムは、直線アレイトランスデューサーに適用される超音波ファイヤリングシーケンスを提供する信号発生器を含む。トランスデューサーが発生する超音波エネルギーは流体流に適用される。プリプロセッサは、トランスデューサーから後方散乱超音波エネルギーのRF信号を受信するデジタルRFデータ取得要素と、RFデータから画像を再構成するためのBモード画像生成要素とを含む。ポストプロセッサは、流体流を示す速度ベクトルを発生するための粒子画像速度(PIV)アルゴリズムを実行する。シーケンスは、三角波形を有してもよい。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含む、方法：

流れ場内にトレーサーを散布すること；

トレーサーを散布した流れ内の所望の流れの視野の中で、超音波ビームを掃引すること；ビームがトレーサーを掃引するにつれて、トレーサーからの後方散乱超音波信号（RFデータ）を受信すること；

RFデータから輝度モード（Bモード）画像を得ること；および

Bモード画像を解析して、場内の流れを示す速度ベクトルを決定すること。

【請求項 2】

トレーサーが超音波造影マイクロバブルを含み、ビームが、集束狭帯域超音波ビームまたは非集束広帯域超音波ビームの少なくとも1つを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

得ることが、RFデータを解析してBモード画像を生成するために用いる基本高調波成分を抽出することを含み、これにより、超音波Bモード画像を得るために用いるRFデータから、限定することなく低調波、超高調波、または第二高調波を含む他の高調波成分を除去または最小化する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

Bモード画像を検査窓（サブウィンドウ）に分割すること；サブウィンドウ画像の相互相関により概略の速度推定を行って、トレーサーの局所変位を提供すること；相互相関をフレーム全体の全サブウィンドウに拡張し、場内の流れを示す速度ベクトル場を決定すること；をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

掃引することが、広いビーム（非集束）の超音波ビームで掃引することを含み、ここで方法が、2つの連続画像を該画像を検査窓に分割することにより解析すること；相互相関を適用して、サブウィンドウ内のマイクロバブルの平均変位を得ること；および前記2つの連続画像間の時間間隔に基づき、速度ベクトルを決定すること；をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

RFデータが、RFデータからBモード画像を得る前に、テンプレート照合フィルタによりフィルタリングされる、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

RFデータが、RFデータからBモード画像を得る前に、ウィーナーフィルタおよび帯域フィルタの少なくとも1つによりフィルタリングされる、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

解析することが、Bモード画像のハイブリッド処理およびBモード画像の適応処理の少なくとも1つを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

Bモード画像のハイブリッド処理が、

目的領域（ROI）を選択すること；

ROI内の粒子を検出し、該粒子の位置を検出して、第1画像を作成すること；

ROIの2つの画像間の相互相関を行って、ベクトルマップを得ること；

相互相関からの前記ベクトルマップを用いて、各粒子画像速度（PIV）変位を推定し、結果を第1画像と比較すること；および

確率照合法を用いて粒子変位を計算し、粒子追跡速度測定（PTV）ベクトルマップを得ること；

を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

適応処理が、

窓サイズ、オーバーラップ、窓オフセットのオプション、およびサブピクセル補間を含む

10

20

30

40

50

、相互相関パラメータを設定すること；
 R O I を選択すること；
 高速フーリエ変換相互相関を実行すること；
 サブピクセル補間を用いた最終相互相関を適用して、速度測定のダイナミックレンジを改善すること；
 ローカルフィルタ、グローバルフィルタおよび S N R フィルタの少なくとも 1 つを含むベクトルフィルタを適用することにより、ベクトル場を改善すること；
 ベクトル場の品質レポートを出力すること；
 を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 1】

R O I を選択すること；
 R O I 内で必要なエリアをマスクすること；および
 マスクしたエリアの境界ファイルを保存すること；
 により、エリアを選択または印付けすることをさらに含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

フィルタの閾値を設定すること、フィルタリングすること、およびフィルタリング後に補間することをさらに含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 3】

ベクトル場の品質レポートが、
 相関マップから相関 S N R を計算すること；
 ベクトル場の標準偏差を計算すること；
 ベクトル場における異常値数および百分率を推定すること；および
 品質レポートを出力すること；
 により作成される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 4】

R F 信号が、
 テンプレート信号と標的信号の間で相互相関を行って相関係数を得ること、ここで標的信号は粒子のエコー (R F) 信号であり、テンプレート信号は標準ガウス型重み付けパルスであり；および
 閾値または範囲を、該閾値を超えるかまたは該範囲内の指標がトレーサーに対応する信号を示すように割り当てることにより、相関係数のピークを検出すること；
 により処理される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

テンプレート信号が、
 バブル散乱の線形表示であるガウス型重み付けパルス；
 レイレイ - プレセット (R P) 式による模擬ガウス型重み付けパルス、これはバブルの非線形性を許容する；および
 測定されたバブル散乱からの測定バブル散乱パルス；
 のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

相互相関によるテンプレート照合が、
 標的信号とテンプレート信号に正規化相互相関を適用すること、および相関係数を得ること；
 閾値を設定することにより相関係数のピークを検出すること、およびピークからバブル位置を見出すこと；ならびに
 見出したバブル位置にテンプレート信号を加えること；
 を含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

最大最小フィルタで R F データを処理して、B モード画像における粒子画像の不均一な強度分布を最小化する、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

速度ベクトルを、グローバルフィルタ、ローカルフィルタ、および補間のうちの少なくとも1つにより平滑化する、請求項1に記載の方法。

【請求項 19】

適応窓サイズを用いて速度場分解能を最大化すること、ならびに最大測定可能速度範囲および最小分解可能速度測定を適用することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 20】

掃引することが、直線または曲線アレイトランスデューサーに適用する、三角波形を有する超音波ファイヤリングシーケンスを提供することを含み、前記トランスデューサーが、流れ場に適用される超音波エネルギーを発生する、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 21】

掃引することが、直線または曲線アレイトランスデューサーに適用する、ガウス型または矩形／方形の波形を有する超音波ファイヤリングシーケンスを提供することを含み、前記トランスデューサーが、流れ場に適用される超音波エネルギーを発生する、請求項1に記載の方法。

【請求項 22】

トランスデューサー要素の数個の群が同時にファイヤリングされ、同時発生する数個の集束超音波ビームを作り出して流れ場を走査し、これによりフレーム率を改善する、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 23】

以下のうち少なくとも1つをさらに含む、請求項1に記載の方法：

多重成分血流速度ベクトルを非侵襲的に測定すること、ならびに予後の補助としておよび／または循環器疾患および処置の進行のために、マッピングすること；

画像システムを用いて、現場でのまたは現場から離れての臨床画像法を促進すること；および／または

疾病的進行の追跡においてずり応力、渦度およびフローパターン流線などの定量的血流力学パラメータを提供し、(1)頸動脈における脆弱なプラークを評価すること、(2)血管移植における吻合部過形成を評価すること、(3)血管動脈瘤破裂のリスクを予測すること、(4)アテローム性動脈硬化症の結果としての血流力学における変化を評価すること、(5)血管狭窄の領域の血管壁ずり応力の変動を検査すること、(6)末梢血管の流れ媒介膨張試験の間の、ずり応力を含む血流力学における変化を評価すること、(7)運動および／またはストレス試験中の、冠血流力学における変化を評価すること、および／または(8)先天性心疾患有する小児患者における、外科処置の前、最中および後での、血管壁ずり応力を含む血流力学における変化を追跡すること。

30

【請求項 24】

流れ場が、

導管内の流体の流れ、複合流体の流れ、多相流体の流れ、ポリマーの流れ、開放表面および結合表面近くの流れ、マイクロ製造デバイス内の流れ、およびMEMS内の流れ、のうち少なくとも1つを含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 25】

頸動脈血管、上腕血管、大腿血管、膝窩血管、腸骨血管、大動脈血管、腎動脈、脳血管、中心静脈および末梢静脈のうちの少なくとも1つにおいて、末梢血管画像法および／または血流速度測定を行うことをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 26】

冠血流および／または心血流速度測定を冠動脈および静脈において、および種々の心室のうち少なくとも1つにおいて行うことをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 27】

流れ内のトレーサーの位置に対応するRFデータを取得すること；
RFデータをフィルタリングすること；

フィルタリングしたRFデータからBモード画像を構成すること；

50

構成した画像を改善すること；
 改善画像の相互相関を行うこと；
 相互相関画像に基づき速度場を生成すること；および
 フィルタリングまたは補間により、速度場を改善すること；
 を含む、方法。

【請求項 28】

流体流を検出するシステムであって、
 直線アレイトランスデューサーに適用される超音波ファイアリングシーケンスを提供する
 信号発生器を含む超音波システム、ここで前記トランスデューサーは、流体流に適用され
 る超音波エネルギーを発生し；
 後方散乱超音波エネルギーのRF信号をトランスデューサーから受信するデジタルRFデ
 タ取得要素と、RFデータから画像を構成するためのBモード画像生成要素とを含む、
 プリプロセッサ要素；および
 構成された画像から流体流を示す速度ベクトルを発生する、ポストプロセッサ要素；
 を含む、前記システム。

10

【請求項 29】

超音波システムが、流れ場におけるバブルを走査し；
 トランスデューサーが、流れ場の画像を表す後方散乱超音波信号を受信し；
 プリプロセッサが、集束超音波ビームを流体の所望の場の視野の中で掃引することにより、輝度モード（Bモード）超音波造影画像を生成して、デジタルRF造影に基づくバブル位置の画像をもたらし；
 プリプロセッサが、フィルタリング処理の後に記録されたRFデータから、流体内でのマイクロバブルの動きを連続的に表す一連のBモード画像を再構成し；
 ポストプロセッサがBモード画像を調整し、2つの連続する画像の相互相関を行って、流れ場の速度ベクトルマップを作成し；および
 ポストプロセッサがベクトルデータを処理して、ベクトルの品質および精度を改善する；
 請求項28に記載のシステム。

20

【請求項 30】

プリプロセッサ要素が、
 RFデータをフィルタリングするRFデータフィルタリング要素；
 フィルタリングされたRFデータからBモード画像を構成するBモード画像構成要素；お
 よび
 Bモード画像を処理するための画像要素；
 を含む、請求項28に記載のシステム。

30

【請求項 31】

ポストプロセッサ要素が、
 Bモード画像から推定速度を提供する相互相関要素；
 推定速度から速度場を生成するための速度場要素；
 推定速度からベクトル場を生成するためのベクトル要素；
 を含む、請求項28に記載のシステム。

40

【請求項 32】

RFデータからBモード粒子画像を構成すること；ならびに
 構成された画像のエコー粒子画像速度（EPIV）解析を伴うハイブリッドエコー粒子追
 跡速度測定（EPTV）；および
 構成された画像の適応EPIV解析；
 のうち少なくとも1つを実行すること、
 を含む、方法。

【請求項 33】

流体流を検出するシステムであって、
 直線または曲線アレイトランスデューサーに適用される三角またはガウス型または矩形 /

50

方形の波形を有する超音波ファイヤリングシーケンスを提供する信号発生器を含む超音波システム、ここで前記トランスデューサーは、流体流に適用される超音波エネルギーを発生し；および

後方散乱超音波エネルギーのR F信号をトランスデューサーから受信するデジタルR Fデータ取得要素と、R Fデータから画像を再構成するためのBモード画像生成要素とを含む、プロセッサ要素、ここで前記プロセッサは、流体流を示す速度ベクトルを発生する；を含む、前記システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

政府の権利

本明細書に開示される本発明は、米国国立科学財団（N S F）奨学金第CTS-0421461号および米国国立衛生研究所（N I H - H L B I）奨学金第R21HL079868号による米国政府の支援によってなされた。したがって、米国政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0002】

大部分の循環器疾病および疾患は、血行動態の機能障害に関連する。例えば、先天性心疾患および続く外科治療による症状緩和において、内皮表面での流体ずり応力は、肺高血圧症などの疾病的進行に重要な役割を果たす。血管湾曲部、分岐、および分枝形成の領域における動脈硬化性プラークの集束分布も、流体動態および血管形状が、プラーク形成の原因において局所的な役割を果たすことを示唆する。動脈および静脈の内皮境界における流体ずり応力の正確な測定は、循環器系診断において、予後の補助ならびに疾病および処置の進行の追跡両方のために重要である。さらに、動脈分岐部および他の複雑な形状における時間分解速度場のマッピングは、再循環領域の存在およびその広がり、流れの分離、循環器系内での二次流れを正確に評価することを可能とし、これは疾病的進行を追跡すること、ステント、代用血管および人工弁などの移植人工器官の状態の検査、またはバイパスもしくは他の種類の短絡術後の流れの適応のレベルを定量化することにおいて、特に重要である。

20

【0003】

A M帯域の「トップエンド」からV H F テレビジョン帯域の「ボトムエンド」までの周波数は、「無線周波数」またはR Fと呼ばれる一般範囲の一部である。一般的に適用される用語「超音波」は、可聴音の周波数を超えて送信されるものを指し、名目上2 0 , 0 0 0 H zを超える任意の周波数を含む。医療診断用超音波に一般に用いられる周波数は、R F範囲から1 ~ 2 0 M H zに広がっており、超音波トランスデューサーにより生成されている。広い種類の医療診断用途では、反射された放射のエコー（反響）時間およびドップラーシフトのどちらかまたは両方を用いて、内臓器官や構造までの距離、およびこれら構造の動きのスピードを測定する。身体表面近くでの超音波画像法は、身体内部でのそれより良好な分解能を有するが、これは分解能が、透過の深度と共に低下するからである。より長い波長の使用は低い分解能を意味し、それは、任意の画像化プロセスの最大分解能は画像化波の波長に比例するからである。超音波医療画像法は従来、例えばチタン酸ジルコン酸鉛などの圧電材料の薄いウエハーに、電気発振器の出力を適用することにより作りだされている。

30

【0004】

種々の方法が、in vivoでの血流速度成分測定のために試験された。磁気共鳴画像法（M R I）速度測定は、良好な空間分解能の複数の速度成分を提供する；しかしこの方法は、以下の理由、すなわち患者に息を止めることを要求し、アンサンブル平均のために複数サイクルにわたってデータの収集が必要であり、時間分解能が比較的劣るために、扱いが難しい。局所速度のための超音波ドップラー測定も試験された。この方法はより良好な時間分解能を提供するが、しかし超音波ビームと局所速度ベクトルの間の角度に依存し、超音波ビームに沿った速度（1 - D速度）のみを提供し、血液 - 血管壁の境界に近い流れを

40

50

測定するのは困難である。

【0005】

より最近開発された、超音波後方散乱を増強するマイクロバブルは、血流および他の不透明な流れの速度測定に、超音波に基づく画像法による解決の可能性を提供する。この解決法は、2つの既存の技術の合成に基づく：粒子画像速度測定法（P I V）；および輝度モード（Bモード）造影超音波エコー画像法である。粒子画像速度測定法（P I V）は、多重成分速度ベクトルを得るための、非侵入性の全視野光学測定法である。これは空気力学から生物学までの多くの分野における、成熟した流れの診断法である。しかし、現在のP I V法は、光透過性の要求のために、透明媒体における流れの測定のみに限定されている。

10

【0006】

P I VとBモード技術の合成は、出願人らの前の研究において同定されたように、エコーP I Vと名付けられた。P I Vの非常に初期段階の適用は2000年にCrapperらにより報告された。この刊行物は、医療用超音波スキャナーを用いた、塩水中に沈殿物を積荷した泥の流れの試験における、カオリン粒子の画像化について記載している。P I VはBモードビデオ画像に適用され、6 cm/sまでのスピードが得られた。2000年のCrapperらの後、他の研究者らが、2D超音波スペックル速度計測（U S V）を流れの画像化に用いた；これは、古典的な超音波ドップラー速度測定と2D弾性率計測法の組合せである。U S V法は、高濃度の散乱粒子を散布した流れ場の音響スペックルパターンを解析することにより、速度ベクトルを提供することができる。しかしこの方法は、極度に速い収集システムの必要性、多分散粒子が引き起こす不均一な信号、および高濃度の散乱粒子が引き起こす高いノイズのために、制限される。特に、内在する非常に高い散乱粒子濃度の必要性は、生きている生物における血流測定に対するU S Vの適用を、強く制限する。

20

【0007】

2、3の本出願人およびその他らは、まず、初期段階のエコーP I Vを市販の／従来の臨床用超音波装置を用いて得られた画像データに実装して、流れに導入した0.01mlのOptison（登録商標）マイクロバブルを用い、攪拌装置により駆動されるブレーカー内に生成された回転流れ場の速度ベクトルを作成した。従来システムの最大達成可能なフレーム率は、低減された画像窓サイズにおいて毎秒500画像フレーム（f p s）であった。かかるフレーム率を用い、Kimらは2004年に、測定可能最大速度を、Crapperらの2000年に報告された6 cm/sから50 cm/sへと改善した。Kimらが2004年に報告した初期段階の研究においては、2相のアレイトランステューサーが用いられた。第1のトランステューサーは3.5 MHzの中心周波数と、軸方向に2.5 mm、横方向に5 mmの平均空間分解能を有し、第2のトランステューサーは、1.2 mmの軸方向（距離）分解能と1.7 mmの横方向（方位）分解能を有した。これらの分解能は、定常で脈動する流れにおいて2D速度ベクトルを捕らえることを可能とした。これら初期の研究により、速度範囲と空間分解能（したがって、測定可能な速度のダイナミックレンジとその最大値、過渡流れ現象を捉える能力、および得られるP I Vベクトル場の密度などを制限する）の両方に対して、初期段階のエコーP I Vは全範囲の血管血流画像法には不十分であることが示された。

30

【0008】

上述の超音波スペックル速度計測（U S V）は、もともとは多重成分ベクトルを非侵襲的に得るための手段として示唆された。U S Vは、古典的な超音波画像法と2D弾性率計測法の組合せであり、15年ほど前に提唱された。U S V法は、流れ場内の音響後方散乱スペックルパターンにおける変化を解析することにより、速度を間接的に測定する。血液細胞を後方散乱に用いる場合の劣化した信号対ノイズ比、または後方散乱に造影剤を用いる場合の、過剰な造影粒子を散布することの必要性、および高いずりの流れの領域において相関が失われることなどを含む、幾つかの問題点が、この方法を臨床に使用することを阻んできた。

40

【0009】

50

ドップラーは、血管血行動態を評価するための限界的定量的方法としてのみ、認められてきた。ピークまたは平均速度のドップラー測定を用いてすり応力を推定することは、すり値を大幅に過小または過大評価する可能性がある。血管解剖はしばしば表皮表面に平行に適応されるため、血管の超音波ドップラー画像法は、超音波ビームが流れの方向に殆ど直角に向けられることにより流れの測定を非常に不正確なものにしている、理想を下回る画像窓によって、本質的に制限される。たとえドップラーを用いて正確な角度補正を行えたとしても、多重成分速度ベクトルを決定することはできない。

【0010】

不透明な流体流内の多次元速度場を決定することは、流体研究の多くの分野における挑戦であり、その範囲は、透明媒体中に描出するのが困難な複雑な形状の流れの画像化から、通気されたサーフゾーンにおける流れの制約条件を要求することにまでわたる。ヒトの身体における血流測定の文脈において、生体でなされる測定に対するさらなる要求のために、流れ場計測のオプションおよび能力を伝統的にさらに制限してきた。

10

【0011】

血流の多重速度成分の非侵襲的測定は、血行動態診断に有用である。多くの心臓血管問題の発生、例えばアテローム、内膜過形成、血栓および溶血は、動脈流の状態と緊密な関連があることが示されている。特に、流体のすり応力は、上記の問題の発生における重要なメディエーターであると考えられている。したがって、動脈における流体すり応力の正確な測定は、予後の補助ならびに疾病および処置の進行を追跡するために、重要である。しかし現在、かかる情報を得るための、十分な精度を有する直接的な方法は存在しない。従来のドップラーは角度測定誤差の問題を有し、測定を超音波ビームに沿った速度成分に限定し、したがって超音波ビームを流れの方向に平行に揃えることが必要である。MRIは血流の多重成分を提供し高い空間分解能を有するため、血流速度測定の魅力的な方法であるが、しかしMRIは、有用な画像を得るには本質的に扱いにくく、高価であり、時間分解能に劣る。したがって、良好な時間および空間分解能を有する非侵襲的な方法であって、多重速度ベクトル（およびしたがって局所すり応力）をリアルタイムで測定できる前記方法が必要とされる。血管および心臓の検査官はかかるツールが有用であることを見い出し、また、非生物医学的環境、例えば工業用の流れ、複雑な高分子の流れ、自由表面および境界近くの流れ、および流れ場の不透明な性質が多重成分速度ベクトルを測定する能力を制限しているその他の用途において、検査を行う者もまた同様である。

20

30

【発明の概要】

【0012】

1つの態様において、本発明は、以下を含む方法である：

流れ場内にトレーサーを散布すること；

トレーサーを散布した流れ内の所望の流れの視野の中で、超音波ビームを掃引すること；ビームがトレーサーを掃引するにつれて、トレーサーからの後方散乱超音波信号（RFデータ）を受信すること；

RFデータから輝度モード（Bモード）画像を得ること；および

Bモード画像を解析して、場内の流れを示す速度ベクトルを決定すること。

40

【0013】

他の態様において、本発明のシステムは流体流を検出する。超音波システムは、直線アレイトランスデューサーに適用される超音波ファイアリングシーケンスを提供する信号発生器を含む。トランスデューサーは、流体流に適用される超音波エネルギーを発生する。プリプロセッサは、後方散乱超音波エネルギーのRF信号をトランスデューサーから受信するデジタルRFデータ取得要素と、RFデータから画像を再構成するためのBモード画像生成要素とを含む。ポストプロセッサは、流体流を示す速度ベクトルを生成する。

【0014】

本明細書に記載のシステムおよび関連する方法の革新的な性質に加えて、設計の柔軟性および多用途性を説明するために、以下の図を含む。本発明を従来システムおよび方法から識別する利点および特性を、容易に理解することができる。図および組み込まれた技工物

50

は、出願人の革新的システムおよび方法を例を用いて伝えるためにのみ含まれており、本開示を限定することは全く意図しない。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は本発明によるエコーPJVシステムの1つの態様の概略ブロック図である。

【図2】図2は本発明による管内流のエコーPJV画像化であり、図2Aは完全に発達した層流におけるマイクロバブルの2つの連続グレースケール粒子画像を示し、図2Bは完全に発達した層流に対して計算された速度ベクトルを示し、図2CはエコーPJVと解析速度プロファイルの比較を示す。

【図3】図3は本発明のエコーPJVを用いて得た回転流測定であり、図3Aは流れ内の粒子のグレースケール粒子画像化を示し、図3Bは速度ベクトルおよびマップを示す。

【0016】

【図4】図4は頸動脈狭窄（動脈径8mm、70%狭窄）のin vitroエコーPJV検査の結果であり、図4は狭窄前（2~16mm上流）の2D速度ベクトルおよび大きさのマップを示し、図4Bは狭窄後（16~30mm下流）の部分を示し、図4Cは狭窄後の部分の再循環ゾーンの流れパターンを示す。

【図5】図5A、5Bは回転流場およびエコーPJV速度場内のマイクロバブルのデジタル後方散乱RFデータから構成されたBモード画像の一部を示す。

【図6A】図6Aは噴流の例の再構成されたBモード画像であり、噴射の頭において渦輪が見られる。

【図6B】図6Bは図6AのBモード画像のエコーPJV解析から得た速度場を示す。

【0017】

【図7】図7は最大値であり、図7Aは検査窓の幅 $W_s = 3.6\text{ mm}$ および $BLD = 1$ における実現可能な最大フレーム率を示し、図7Bは検査窓の幅 $W_s = 3.6\text{ mm}$ および $BLD = 1$ における実現可能な横方向速度を示し、図7Cは検査窓の幅 $W_s = 3.6\text{ mm}$ および $BLD = 1$ における実現可能な最大速度を示す。

【図8】図8は回転流のセットアップの概略図である。

【図9A】図9Aはトランスデューサーの焦点深度16mmに対するマイクロバブルの1つのBモードフレームである。

【図9B】図9Bは図9Aに対応するエコーPJV速度ベクトルマップである。

【0018】

【図10】図10A、10B、10Cはバブル濃度 $6 \pm 2 \times 10^3 / \text{ml}$ に対する、図10D、10E、10Fはバブル濃度 $2 \pm 0.5 \times 10^3 / \text{ml}$ に対する、図10G、10H、10Iはバブル濃度 $0.2 \pm 0.1 \times 10^3 / \text{ml}$ に対する、Bモードフレーム、対応する相互相関係数（CCI）グラフ、およびエコーPJVベクトルである。

【0019】

【図11】図11は本発明による主プログラムのフロー図の1態様を示す。

【図12】図12は本発明によるフィルタ選択およびパラメータ設定のフロー図の1態様を示す。

【図13】図13は本発明によるハイブリッドEPTV/PJV解析のフロー図の1態様を示す。

【図14】図14は本発明による適応EJV解析のフロー図の1態様を示す。

【図15】図15は本発明による目的領域選択のフロー図の1態様を示す。

【0020】

【図16】図16は本発明によるEJVベクトル場フィルタリングのフロー図の1態様を示す。

【図17】図17は本発明によるベクトル場品質レポートのフロー図の1態様を示す。

【図18】図18は可変バブル濃度の回転流における、デジタルBモード画像（左）、エコーPTVおよびPJV結果比較のためのエコーPTV結果（中央）およびエコーPJV

10

20

30

40

50

結果（右）であり、図18Aは濃度が150の場合を、図18Bは濃度が500の場合を、図18Cは濃度が800の場合を示す。バブル粒子画像は、本発明の態様により、20×25mmのエリア内に見出されたものである。

【0021】

【図19A】図19Aは本発明の態様による、動脈瘤モデルの概略図を示す。

【図19B】図19Bは本発明の態様による、Bモード粒子画像を示す。

【図19C】図19Cは本発明の態様による、エコーPIV測定の速度ベクトルを示す。

【図19D】図19Dは本発明の態様による、ハイブリッドエコーPIV/PTV法を用いて測定した速度ベクトルを示す。

【図20】図20A1～20C1は、処理ありおよび処理なしのBモード粒子画像の比較であり、本発明の態様により、図20A1は元の画像を、図20B1は図20A1に対する15×15低域フィルタリングを、図20C1は図20B1に対する15×15高域フィルタリングを示す。図20A2～20C2は、処理ありおよび処理なし画像の相互相關からの速度ベクトルマップであり、本発明の態様により、図20A2は元の画像を、図20B2は図20A2への低域フィルタリング後を、図20C2は図20B2への高域フィルタリング後を示す。

【0022】

【図21】図21は本発明の態様によるBモード画像中のRFエコー信号の部分である。

【図22】図22はエコー信号スペクトルの比較であり、本発明の態様により、図22Aはフィルタなしの場合を示し、図22Bは帯域フィルタリングを示し、図22Cはウィーナーフィルタリングを示す。

【図23】図23はエコー粒子パルスの比較であり、図23Aは元の図を示し、図23Bは帯域フィルタリングを示し、図23Cはウィーナーフィルタリングを示す。

【図24】図24は粒子画像の比較であり、本発明の態様により、図24Aは元の図を示し、図24Bは帯域フィルタリングを示し、図24Cはウィーナーフィルタリングを示す。

【図25】図25は相互相關からのベクトルマップの比較であり、これらは次に基づくものである：本発明の態様により、図25Aは元の画像を、図25Bはウィーナーフィルタリング後の画像を示す。

【0023】

【図26】図26は、元の画像を示す図26Aとウィーナーフィルタリング法を用いて処理した画像を示す図26Bの比較および、速度の確認結果：図26Cは無処理画像から、図26Dは処理画像からの結果を示す。

【図27】図27は本発明の強度の不均一性の補正の前後におけるBモード画像およびSNRマップであり、図27Aと27Dは元のデータを示し；図27Bと27Eは最大最小フィルタ後を示し；および図27Cと27Fは高域フィルタ後を示す。

【図28】図28は本発明の、グローバル平均強度に対する、列に沿った平均画像強度を示す：図28Aは元の図を示し；図28Bは最大最小フィルタリング後を示し；図28Cは最大最小フィルタリング後に高域フィルタリングを行ったものを示す。

【図29】図29は本発明によるRF信号改善のための、相関に基づくテンプレート照合(CBTM)の1つの態様を示す。

【図30】図30は伝統的なBモード構成法および本発明による相関に基づくテンプレート照合(CBTM)法を用いた、エコー粒子画像の比較を示す。

【0024】

【図31】図31は回転流からの粒子画像であり、図31Aは、本発明による相関に基づくテンプレート照合(CBTM)法ありの場合、図31Bはそれなしの場合である。

【図32】図32はエコー粒子画像に基づく速度場測定を示し、図32Aは本発明のCBTMあり、図32BはCBTMなしの場合である。

【図33】図33はエコー粒子画像に基づく相関-SNRマップを示し、図33Aは本発明のCBTMあり、図33BはCBTMなしの場合である。

10

20

30

40

50

【図34】図34は本発明の照合フィルタにおいて用いる標準ガウス型重み付けパルスであり、図34Aは時間履歴を、図34Bは周波数応答を示す。

【図35】図35は本発明の照合フィルタにおいて用いる模擬バブル散乱パルスであり、図35Aは時間履歴を、図35Bは周波数応答を示す。

【0025】

【図36】図36は本発明の照合フィルタにおいて用いる測定バブル散乱パルスであり、図36Aは時間履歴を、図36Bは周波数応答を示す。

【図37】図37は本発明の1つの態様による処理の前後の画像であり、図37Aはフィルタなしの場合を；図37Bは畳み込みによるテンプレート照合を；図37Cは相互相関によるテンプレート照合を示す。

【図38】図38は本発明による、Bモード画像についての相互相関からのベクトルマップであり、図38Aは回転流を；図38Bは動脈瘤モデルを；図38Cはローカルフィルタにより識別された異常値を；そして図38Dはグローバルフィルタにより識別された異常値を示す。

【図39】図39は本発明による回転流からのベクトルマップであり、図39AはS N Rフィルタにより検出された異常値を；図39Bは相互相関からのS N Rマップを；そして図39Cは図39Aからの補間ベクトルマップを示す。

【図40】図40は本発明による異なる窓サイズに対する回転流のベクトル場マップであって、10個のBモード画像の平均から得たものであり：図40Aは窓サイズ 56×56 、図40Bは 40×40 、図40Cは 32×32 、図40Dは 24×24 、図40Eは 16×16 、そして図40Fは 8×8 の場合を示す。

【0026】

【図41】図41は異なる検査窓サイズについて、回転流場の垂直中心線の速度に関して光学P I Vと本発明のエコーP I Vの比較を示す。

【図42】図42は本発明による異なる窓サイズでの平均化に対する、速度データの標準偏差を示す。

【図43】図43は本発明による、離散的窓オフセットおよび小さい窓サイズの従来の相互相関を用いたベクトルマップの比較であり、図43Aは 16×16 のD W O、図43Bは 16×16 のS C C、図43Cは 8×8 のD W O、図43Dは 8×8 のS C Cの場合を示す。

【図44】図44は本発明による動脈瘤モデル実験の流線および速度の等高線の比較であり、図44Aは動脈瘤モデルのサイズを；図44Bおよび図44Cはそれぞれ、サブピクセル補間の前と後を示す。

【図45】図45は本発明の態様による、3D計算A A Aモデルのメッシュ格子を示す。

【0027】

【図46】図46は定常流状態における本発明の態様によるA A Aモデルに対するP I V結果を示し、図46Aは、計算流体力学(C F D)でシミュレーションした速度ベクトルおよび速度の大きさであり；図46BはエコーP I Vで測定した速度ベクトルおよび速度の大きさであり；図46CはC F Dシミュレーションから得た流線であり；図46DはエコーP I V測定から得た流線である。

【図47】図47は本発明の態様による、C F DシミュレーションとエコーP I V結果の比較であり、図47AはA A AモデルのC F D格子メッシュおよびA - A線の位置を；図47BはC F DシミュレーションおよびエコーP I V測定からの速度プロファイルを示す。

【0028】

【図48】図48は本発明の態様による、時間および周波数ドメインにおける3サイクル5 M H zの三角波を示す。

【図49】図49は本発明の態様による、焦点における模擬圧力波形を示す。

【図50】図50は本発明の態様による、励起用に焦点における圧力を用いた、レイレイ-プレセット(R P)式による模擬バブル後方散乱を示す。

【図51】図51は本発明の態様による、大きいFOVの中での4本の平行集束ビームの走査を示す。

【図52】図52はBモードマイクロバブル画像からのPSFの推定であり、本発明の態様により、図52Aはマイクロバブル画像を；図52Bは図52Aの丸印のバブルからのエコーパルスを；そして図52Cは図52Bにおけるエコーパルスのスペクトルを示す。

【0029】

図面を通じて、対応する参照記号は対応する部分を示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

詳細な説明

一般に、本発明は、造影剤を用いる超音波画像法と、超音波造影画像法に対し特定の問題を扱うために特別に開発された粒子画像速度測定（PIV）法とを組み合わせた方法を用いるシステムであって、哺乳動物の血液などの不透明な流体の流れを特徴付けるための前記システムに関する。より具体的には、本発明は、PIVと超音波造影画像法とを組み合わせた、改善されたハイブリッド超音波速度測定法およびシステム、すなわちエコー-PIVに関し、これは、例えばマイクロバブル／球および、造影剤（流れトレーサー）として従来から（最近になってさらに）用いられている他のかかる中空粒子などの造影剤の、高調波無線周波数（RF）後方散乱成分の利点を、超音波PIV用に利用するような様式で組み合わせたものである。ハードウェアおよびソフトウェアの両方／製造方法について、要素および特徴の組合せは本明細書に意図するように開示され、システムおよび関連する方法は、臨床医に対して追加のより非侵襲的な診断および処置用のツールを提供するだけでなく、不透明構造内の速度場を非侵入的に決定することが求められる非臨床的画像法用途に対しても有用である。かかる用途は、限定することなく以下を含む：流体のパイプ流、多相流体やポリマーなどの複合流体の流れ、自由面および境界面近くの流れ、およびマイクロ製造デバイス、例えばマイクロマシンシステム（MEMS）など。

したがって、医学／獣医学の診断および患者の処置に関連する広範囲の用途内の使用に加えて - 例えば循環系の一部の特徴付け（以下にさらに説明するように）などに加えて - 、本方法は、産業用不透明流の画像法用途の広い範囲に有用であり、例えば：石油の加工、飲料の製造および加工（例えばビールおよびシャンパンを含む炭酸飲料、ワイン、ジュース、牛乳、豆乳、ソフトドリンクなど）、香水、インキ、給水、染料、ペースト、接着剤、およびある種のプラスチック；化学溶液のモニタリング、海岸工学研究および解析用；河口および沿岸の環境管理などである。さらに、高周波数の超音波を用いることにより、本方法は不透明なマイクロ流体画像測定法のために、またマイクロ流体バイオシステムの技術分野の開発において用いることができる。

【0031】

1つの態様において、本発明は、エコー-PIVを用いた、末梢血管画像法用の多重成分血流速度測定のための改善された方法に関する。開発されたエコー-PIVシステムは、空間分解能の増加および測定可能速度のダイナミックレンジの増加の機会を提供する。エコー-PIVの性能は、本明細書において、広い範囲の血流および他の用途をカバーするためにエコー-PIVを最適化するよう、定量化および特徴付けされる。従来のPIVは光学画像の数学的操作を中心とするが、本明細書に記載され考察されたシステム要素の組合せは、トランスデューサーデバイス（例えば、狭帯域超音波信号を送信して、検査する流れ内でマイクロバブル／造影剤を付勢し、RF放出／後方散乱を広帯域受信器トランスデューサーを用いて受信する、すなわち、トランスデューサーは狭帯域信号を送信して広帯域信号を受信するように特別に設計されている）を、関連するファイヤリングシーケンスならびに、造影剤（例えばマイクロバブル）の高調波RF超音波後方散乱成分の、関連するPIV解析等と共に利用する。

【0032】

1つの態様において、本発明のシステムおよび関連する方法は、エコー-PIVを用いた、末梢血管画像法用の多重成分血流速度測定法をもたらす。図1は、エコー-PIVシステ

ム 10 および方法の全般的な要素を示す。超音波システム 11、直線アレイトランステューサー 12、およびコンピュータ 19 を介して生成されるなどの集束超音波ビームを所望の視野の中で掃引することにより、B モード画像フレーム 16 を初めに得る。トランステューサー 12 は、狭帯域超音波信号を送信して、検査する流れ内でマイクロバブル / 造影剤を付勢し、R F 放出 / 後方散乱を広帯域受信器トランステューサーとして受信する、広帯域受信器 / 送信器デバイスである。トランステューサーは、狭帯域信号を送信し、広帯域信号を、関連するファイヤリングシーケンスと、造影剤（例えばマイクロバブル）の高調波 R F 超音波後方散乱成分の、関連する P I V 解析と共に受信するよう、特別に設計されている。

【0033】

10

超音波ビームは、その浮力特性のため流れ場 14 の優れたトレーサーである造影マイクロバブルにより、散乱される。マイクロバブルと周囲の流体（参照記号 14 により集合的に言及される）との間のインピーダンスの差が大きいため、および圧力が誘発する非線形共振のために、バブルは盛大に散乱される。これが R F データ 15 をもたらし、該データはフィルタリングされて、粒子位置が再構成された B モード画像フレーム 16 を示す。2 つの連続画像フレーム 16 は 16 A において改善され、続いて P I V 解析される：画像は検査窓（サブウィンドウ）に分割される；相互相關 17 による粗い速度推定がサブウィンドウ画像上で行われ、粒子の局所変位を提供する；相互相關をフレーム全体にわたり全てのサブウィンドウに拡張することにより、画像間の時間（ t ）が既知であるために、速度ベクトル場 18 を決定することが可能となる。

【0034】

20

1 つの態様において、方法は、流れトレーサー（例えば超音波造影マイクロバブル）を流れ場内で識別し、追跡すること、および相互通信アルゴリズムを用いて局所速度ベクトルを計算することを含む。粒子画像は、集束超音波ビームを流体の所望の視野の中で掃引することにより得られる。R F 後方散乱データの処理は、好ましくは、空間および時間におけるある点での信号強度を生成するために統合された R F データを用いて実現される；R F データを解析および処理によりフィルタリングして基本高調波成分のみを抽出し、これを次に、B モード画像を作成するために用いて、限定なしに低調波、超高調波、または第二高調波を含む他の高調波成分を除去または最小化する。

【0035】

30

他の態様において、不透明な流れ内で超音波放出を用いて、多重成分ベクトル速度を得る方法および関連するシステムは、以下を含む：流れトレーサー（超音波造影マイクロバブルまたは他の粒子状造影剤）を不透明な流れ場内で識別および追跡すること；デジタル R F データを用いて粒子画像を構成すること、および粒子の変位を計算して、検査エリアにわたって局所速度ベクトルを得ること、および検査粒子画像に適用される 2 次元（2 D）ドメイン相互通信関数（例えば F F T）を用いること。この方法は、検査エリアの解剖学的図を生成するために照合可能な多重成分速度データを提供することにより、統合された解剖学的および機能的検査をもたらす。さらに粒子追跡は、高周波数において超音波システム画像法と共に用いる場合に、粒子速度測定の代わりに個別の痕跡を追うために用いることができる。

【0036】

40

上で指摘したように、超音波ビームは「造影剤」により散乱され、該造影剤は、例えば、流体に散布された気体のマイクロバブルを含むことができる。バブルと流体の間の、音響インピーダンスの大きなミスマッチのために、バブルは激しく散乱し、超音波場において音響的に「輝いて」、粒子位置の明確なデジタル無線周波数（R F）後方散乱を、優れた信号対ノイズ比（S N R）を有してもたらす。これらの R F データを処理して、この特定の走査時間シーケンスに対する画像フレームを生成する。

【0037】

R F 後方散乱データの処理は、次のあるものを用いて実施するのが好ましい：R F データを統合して、空間および時間のある点における信号強度を生成する；R F データを解析

50

して基本高調波成分のみを抽出し、これを次に用いて B モード画像を作成する； R F データを処理して、限定なしに低調波、超高調波、または第二高調波を含む高調波成分のいずれかを抽出する。造影マイクロバブルの使用は R F 信号に高調波痕跡を生成し、これは、組織からの後方散乱とは別に、バブルからの後方散乱を描写する。用語「高調波エコー P I V 」は、 R F の高調波成分を用いる用途を指すために用いられる。

【 0 0 3 8 】

かかる 2 つの連続粒子画像は、次に、速度測定解析に付される：画像を検査サブウインドウに分割し、2 つの画像それぞれの中の対応する検査窓に対し、次に 2 D フーリエ空間内で相互相関を行う。2 つの画像間の相互相関は粒子の変位を与え、速度ベクトル場を画像間の時間に基づいて決定することを可能にする。超音波速度測定システムは、高いフレーム率（1 秒当たり 2 0 0 0 フレームまで）を扱うよう設計され、2 m / s までの大きなダイナミック速度レンジで、リアルタイムで多重成分流速ベクトルを測定することができる。エコー P I V 法はまた、解剖学的構造についての情報を提供し、これによって、解剖の増幅エコー画像上に重ねた多重成分速度データを示すことにより、構造的および機能的両方の画像化を可能とする。

【 0 0 3 9 】

図 2 A、2 B および 2 C は、管内流のエコー P I V 画像法を示す。図 2 A は、完全に発達した層流におけるマイクロバブルの、2 つの連続するグレースケール粒子画像を示す。図 2 B は、完全に発達した層流について計算された速度ベクトルを示す。図 2 C は、エコー P I V と解析的速度プロファイルの比較を示す。

図 3 A および 3 B は、エコー P I V を用いた回転流の測定を示す。図 3 A は、流れの中の粒子のグレースケール粒子画像法を、図 3 B は速度ベクトルおよびそれらの位置のマップを示す。ベクトルは、周辺部に沿った 7 . 3 8 c m / s から、中心近くでの 2 6 . 6 3 c m / s へと変化している。

図 4 A、4 B および 4 C は、頸動脈狭窄（動脈直径 8 m m 、 7 0 % 狹窄）の in vitro でのエコー P I V 検査結果を示し、図 4 A に狭窄前（ 2 ~ 1 6 m m 上流）の、図 4 B に狭窄後の部分（ 1 6 ~ 3 0 m m 下流）の、2 D 速度ベクトルおよび大きさマップを示す。図 4 C は、狭窄後部分の再循環ゾーンのフローパターンを示す。

【 0 0 4 0 】

本発明の相互相関システムおよび方法は、以前に特許第 6,725,076 号に提唱された、方向性ビーム形成から受信する R F 信号の相互相関を用いる 2 次元超音波速度測定とは異なる。この従来方法は、相互相関を後方散乱 R F データに（再構成された画像にでなく）直接適用して、速度ベクトルを得る。この従来方法はまた、造影バブルなどの音響的に最適化されたトレーサー粒子の利点に注目または利用しない。従来方法はさらに、実施する最適粒子画像速度測定に対して、トランスデューサーを具体的に制御するために必要なファイアリングおよび受信プロトコルの種類を示さない。 R F 後方散乱データの高調波成分の使用を示唆しない。フーリエ空間での検査粒子画像の 2 D 相互相関を用いる速度測定アルゴリズムおよび、解剖像と正確に照合できる速度データを用いない。また、任意のハイブリッド速度測定法、例えば粒子追跡と粒子画像速度測定の組合せなどを利用しない。さらに、速度ベクトルデータの質を最適化するために特別に開発された、種々の前処理および後処理法を利用しない。さらに、従来方法は、超音波造影剤（マイクロバブル）を多重成分速度測定画像法のための流れのトレーサーとして用いる、2 D 超音波多重成分速度測定画像法ではない。最後に、従来方法は、高いフレーム率（1 秒当たり 2 0 0 0 フレームまで）を有し、2 m / s までの大きなダイナミック速度レンジにて多重成分流速ベクトルをリアルタイムで測定できる、超音波多重成分速度測定システムではない。

【 0 0 4 1 】

心臓血管血流画像法への応用

心臓血管放射線医、介入医、外科医、ならびに成人および小児集団両方にサービス提供する画像診断の専門家は、本発明をツールとして用いることができる：1) 本発明の方法およびシステムは多重成分血流速度ベクトルのリアルタイムの非侵襲的測定およびマッピ

10

20

30

40

50

ングを提供し、これは予後の補助として、また多くの循環器疾患および処置の進行に、必要不可欠である；2）本発明の方法は、現場またはオフサイトでの臨床的画像法を促進するための、コンパクトで／小さな設置面積を有する画像システムへの組込みに好適である；3）本発明の方法は、ずり応力、速度およびフローパターン流線などの定量的血行動態パラメータを提供するために適応可能であり、これらは疾病的進行を追跡して、頸動脈の脆弱なプラーク、血管移植片における吻合部過形成を評価し、血管動脈瘤の破裂リスクを予測するために有用である。

【0042】

一般の不透明流画像法分野

本発明のシステムおよび関連する方法は、さらなるより非侵襲的診断および処置用のツールを臨床医に提供し、これらは、不透明構造内の速度場を非侵入的に決定することが求められる、非臨床用の画像化用途においても有用である。本発明のかかる用途は、以下を含むがこれらに限定はされない：流体の導管（コンジット）（例えばパイプ）の流れ、多相流体やポリマー等の複合流体の流れ、自由表面および境界表面近くの流れ、およびMEMSなどのマイクロ製造デバイス内の流れ。

10

以下の非限定的例を、本発明の態様をさらに説明するために提供する。

【0043】

例1

従来の市販システムの画像化の限界は、空間的精度および分解能、ならびに本質的に低いフレーム率を中心に展開しており、これらは測定可能な速度範囲、過渡流現象を捉える能力、および得られるPIVベクトル場の密度を制限する。エコー-PIVシステム全体の概略を図1に示すが、これは多くの側面を含む：ファイヤリングシーケンスの自動制御（例えばPCなどのコンピュータデバイスを介して）；0.3mmの要素ピッチおよび73%の帯域幅を有する、7.8MHz、128要素の直線アレイトランスデューサー；RFデータ取得；Bモード画像生成；およびRF由来のBモードデータを解析するための速度測定アルゴリズム。エコー-PIVシステムは、従来の医療用超音波システムよりもはるかに高い範囲のフレーム率（2000fpsまで）を選択する自由度を提供し、また、視野（FOV）（30～90mm）、超音波ビームを作るために用いるトランスデューサー要素の数（6～48要素）、画像化窓幅（4～38mm）、多焦点ゾーンの範囲（5～75mm）および電力レベル（MI：0.2～1.2）を選択するより高い自由度を提供する。超音波造影マイクロバブル（Optison（登録商標）ブランドの造影剤を例示の検査に用いた）を流れトレーサーとして用いて、流れ内に散布した。Optison（登録商標）造影剤は、心エコー検査のために臨床的に用いられてきた：この剤は、ヒト血清アルブミンを被覆したマイクロバブルにオクタフルオロプロパンを充填したものからなり、5.0～8.0×10⁸バブル/mLの濃度を有する；これらのマイクロバブルは、平均直径が2.0～4.5μmである。他の超音波造影剤、例えばDefinity（登録商標）ブランドで販売されているものなども、用いてよい。

20

30

30

【0044】

本発明のエコー-PIVシステムおよび方法は、従来の超音波造影画像法で用いるよりはるかに低い濃度のマイクロバブルを用いる。本方法に対するマイクロバブルの濃度は、1～2×10³バブル/mLが可能であり、市販の濃度で従来用いられるより、およそ10⁵倍低い濃度である。図5Aは、エコー-PIVシステムを用いて、回転流場内のマイクロバブルのデジタル後方散乱RFデータから構成されたBモード画像の一部である。図5Bの、Bモード画像に対する流れ場は、流体を充填した円筒プラスチックタンク（直径42mm）内に置いた磁石棒を用い、磁気攪拌装置で駆動することにより作成した。粒子画像は、焦点深度16mmおよびFOV40mmで、68本の超音波ビームを用いて、フレーム率192fpsにて得た。数個のフレームに対応する一連のRFデータセットを得た。これらのRFデータを、画像フレームに再構成し、次に2つの連続画像をPIV解析に付した。画像を検査窓（16×16ピクセル）に分割し、画像化フレーム全体にわたって2つの検査窓に相互関係を適用して粒子の変位を決定し、その結果図5Bに示す速度場を

40

50

得た。噴流内の渦輪、層流および高速パイプ流を含む他の流れ構造も、この方法により同様に定量化した。

【0045】

過渡的に突然発生する渦輪も、本発明のエコー PIV システムおよび方法を用いて画像化した。かかる過渡流は、超音波ドップラーまたは MRI 速度測定などの従来の不透明流速度測定法を用いて捉えるのは困難であり、その理由は、流れの本質的に過渡的な性質および多重成分速度ベクトルの存在のためである。図 6 A は、再構成された噴流の B モード画像化を示す；噴流の頭における渦輪が明確に見られる。この流れ場からの RF データセットは、焦点深度 24 mm および FOV 40 mm で、104 本の超音波ビームを用いて、フレーム率 90 fps にて得た。サブウインドウサイズは 20 × 20 ピクセルであった。図 6 B に見られるように、エコー PIV は 2 つの渦輪内の明確な速度の描写を提供した。

10

【0046】

例 2

図 1 のシステムは、目的のエコー PIV の 2 つの要素に焦点を当てている：全視野 (FOV) にわたる、均一で細かい空間分解能および広いダイナミック速度レンジである。良好な空間分解能は、バブル画像が B モード画像 16 (図 1) において不鮮明に現れることを防ぎ、個々のバブル画像の品質を最大化する。これにより、PIV 解析中の相互相關の質が改善され、マップ 18 を生成するための速度ベクトル計算の精度を増加させる。しかし、特定の画像化用途に対する最適な空間分解能の正確な値は、測定すべき速度範囲、容器の直径、および測定目的、例えばズリが発生するかどうかなどの仕様に依存する。これらの値に基づき、一定のトランスデューサー動作パラメータ、例えば画像化周波数、パルス長、焦点深度、送信および受信に用いる要素の数、要素のファイヤリングの指令等を設定することができる。

20

【0047】

エコー PIV システムのダイナミック速度レンジは、システムが測定可能な最大および最小血流速度の差として定義される。血流速度は循環系の周囲および 1 つの血管内の両方で大きく変化するため、異なる血管速度測定用途におけるより最適な性能のために、「広い」ダイナミック速度レンジを有するのが好ましい。ダイナミック速度レンジは、フレーム率および空間分解能の両方に関連する。フレーム率の増加は、より高い速度の測定を許容し、一方空間分解能の増加は、低い速度および高い空間速度勾配を識別することを許容し、これは、例示の末梢血管画像法用途との関連で、以下にさらに詳述される。

30

【0048】

末梢血管エコー PIV のための仕様

末梢血管画像法は、頸動脈、上腕動脈、大腿動脈、膝窩動脈、腸骨動脈、大動脈、および腎動脈、および中心静脈および末梢静脈などの血管での血流速度測定を含む。エコー PIV を用いた末梢血管画像法は、図 1 に示すシステムにより実施することができる。トランスデューサー 12 は目的の血管にほぼ直角に配置し、標的の血管は組織試料内 (例えば 14 において) の ~5 cm 深さに配置されるものとする。長方形の視野が望ましく、したがって直線アレイトランスデューサー 12 を用いる。これらの一般特性から、血管直径、総 FOV、および血管で観察されるピーク速度に基づき、ある特定の画像化パラメータを標的血管に採用する。血管直径は、良好なエコー PIV データ品質に必要な軸方向分解能を決定する。速度プロファイルおよびズリ応力を測定するために、好ましくは ~10 ~ 15 の速度ベクトルを血管内腔にわたり測定する (Kim et al., 2004)。したがって、1.0 cm の血管に対して必要な最小の軸方向分解能は 1 mm であり、0.5 cm の血管に対して必要な最小の軸方向分解能は 0.5 mm である。さらに、1 つの検査窓内での高いズリ値の存在は、相互相關の質を低下させ、正確な測定を妨害する。トランスデューサーのファイヤリング特性、例えばパルス長、帯域幅等は、空間分解能の要求に関連する。良好な横方向分解能は、より高い品質の画像をもたらし、同様に、低い横方向分解能は、低速度の識別を制限する。総 FOV を、どの程度の血管形状が特定目的であるかに基づいて設定する。曲がったまたは分枝状の血管については、局所形状の変化による速度ベクトル変

40

50

化を説明するために、高いFOVが要求されるであろう。より大きなFOVの使用はフレーム率に影響し、これは測定可能な速度のダイナミックレンジにも関係する。

【0049】

空間分解能

軸方向および横方向分解能の両方が、エコーPIVデータの品質に影響する。軸方向分解能は、トランスデューサーの帯域幅を含む、システムの帯域幅に大きく依存する。横方向分解能はビーム幅により決定され、ビーム幅は、超音波周波数、トランスデューサーの開口のサイズ、焦点の程度および画像化深度により決定される。上に述べたように、好ましい最小の軸方向分解能は血管直径の約1/10である；しかし、軸方向分解能を最大化することが有利であり、その理由は、これが血管内のエコーPIVベクトル密度を増加させ、すり応力などの導関数計算の精度を増加させるためである。一般的の血管エコーPIV画像化特性に対しては~200μmの軸方向分解能が目標とされて、良好なエコーPIVデータ密度および広範囲の血管サイズへの応用の両方を提供する。このレベルの分解能は、高い周波数(>5MHz)、広い帯域幅(>50%)のトランスデューサーによって得られる。

【0050】

ダイナミック速度レンジ

本発明のエコーPIVシステムおよび方法との関連で本明細書において用いられるダイナミック速度レンジは、装置パラメータの固定のセットに対する、最大分解能と最小分解能の速度測定の間で実現可能な速度範囲として、定義される。出願人らの第一世代エコーPIVシステムとの関連で同定されたように、60cm/sのダイナミック速度レンジが報告された；これは、一般的の血管画像化に用いるには低すぎる。上で同定されたように、ダイナミック速度レンジは、エコーPIVシステムのフレーム率と空間分解能によって決定される。フレーム率は、次に議論されるように、システムパラメータのフレキシブルな制御を通して操作される。フレーム率および空間分解能を与えると、エコーPIVの速度計算アルゴリズムを用いて、ダイナミック速度レンジの良好な予測値が導かれる。光学的PIV解析と同様に、エコーPIV解析は、FFTアルゴリズムを用いた相互相關法に基づく。光学的PIVに適用されるある基準が、エコーPIVにも用いられる。そのほかは、モンテカルロシミュレーションを実施して、最適な光学PIV性能を生成するために必要な実験パラメータについての要件を決定する。推奨されるのは、粒子画像の面内変位が、検査窓の直径の4分の1以下であることである(4分の1則)。4分の1則は、PIV解析を行う2つの連続画像フレームでの粒子の変位の上限を設定し、したがってあるフレーム率のもとでの、システムが測定可能な最大速度を決定する。その後、第二の窓を移動させて後の時間での粒子位置を捉える、別のアルゴリズムが導かれた。これらの「窓オフセット」法は、流れそれ自体の相関長により制限される。本エコーPIVシステムおよび関連する方法は、かかる方法を用いない。

【0051】

1つの態様において、図1に示すエコーPIVシステムは、以下の部分を含む：128要素の1D直線超音波アレイトランスデューサー、制御および受信器システム、信号処理、エコーPIV処理、およびディスプレイ。1D直線超音波アレイトランスデューサーの使用は、FOV全体にわたってより均一な軸方向および横方向分解能を提供し、特に、従来用いられているフェーズアレイトランスデューサーと比較した場合にそうである。このシステムは、7.8MHzの中心周波数と73%の部分帯域幅(6dB)を有する直線アレイトランスデューサーを用い、~5~10MHzの選択された周波数範囲において超音波パルスの効率よい送信および受信を可能とする。1つの要素の幅は0.3mmである。コンピュータ処理ユニットは、画像化窓のサイズ、焦点深度、画像化周波数、ビーム線密度(BLD、詳細は後述)、出力レベル等のシステムパラメータの柔軟な制御を許容し、フレーム率の容易な操作を可能として、高品質エコーPIVデータを実現する。実時間Bモード画像の表示を可能とするのに加えて、システムは、合わせたRF信号を高分解能(16ビット)データ収集(DAQ)カード(例えば、Gage Applied Technologies, Inc.,

Canadaから市販されているものなど)へ別々に取得することを可能とする。Bモード画像は、エコーPJV解析用に選択的に生成することができる。

【0052】

図1は、ブロック図の様式で、エコーPJVシステムについての信号収集および処理手順を示す。RFデータファイルターリングにおいて、直線アレイトランスデューサーは、超音波パルスを順次送信および受信することにより、視野を走査する。後方散乱超音波を次にトランスデューサー要素により受信して、電圧信号に変換し、これを増幅、減衰補正(TGC)およびデジタル化(アナログ-デジタル変換)に付す。次に、エコー電圧(RFデータ)が集束機能用のデジタル遅延線を通り、合計されて結果としての走査線を生成する。データ収集(DAQ)カードは選択された合計RFデータを保存し、これは次に、PJ10 JV解析用のBモード画像を生成するために用いられる。

【0053】

空間分解能

大きな視野内での画像の鮮明度を改善する目的で、超音波画像法において動的集束が採用されたが、エコーPJ1Vを用いた血流速度測定のためには、動的集束は用いられていなかった。動的集束は最大フレーム率を低下させる。血管の直径は画像化深度に比べて比較的小さいため、また横方向分解能は、血管が位置する規定焦点における深度において極めて均一であるため、動的集束のさらなる調査が、エコーPJ1Vに対するその有用性を決定するために必要である。焦点における横方向分解能のおよその測度は、ビームピークから最初のゼロ点までの距離を与える、レイレイ分解能基準であり、これは以下に等しく、20

【数1】

$$a) r = f^{\#} \lambda \quad \text{式 (1)}$$

ここで $f^{\#}$ は焦点深度を開口幅で除した値として定義される(Oakley, 1991)。式(1)において

【数2】

$$f^{\#} \approx 2.5 \sim 5 \text{ および } \lambda \approx 0.2 \text{ mm}$$

を用いて、異なる焦点深度における直線アレイトランスデューサーの横方向分解能が計算でき、これは約 0.5 mm ~ 1 mm の範囲である。軸方向分解能は、一般に入射超音波ビームの波長と励振パルスにおけるサイクル数 N により決定される: $= N / 2$ 。我々のエコーPJ1Vシステムについて、 $N = 2$ の場合、軸方向分解能は、トランスデューサーがその中心周波数 7.8 MHz で動作する場合に約 0.23 mm である。30

【0054】

時間分解能

エコーPJ1Vシステムのフレーム率は、FOVおよび、ビーム線密度(BLD)およびシステムハードウェア応答時間 T_h を含む幾つかの他のシステムパラメータにより決定される。BLDは、Bモード画像で1つのトランスデューサー要素幅(W_{e1e})内に発生される走査線の数である。BLDが大きいほど、1つの画像を構成する走査線の数は多くなり、横方向空間分解能はより良好になる。しかしここにはトレードオフがあり、高いBLDは1つの画像を生成するのに長い時間を必要とするため、フレーム率の低下が生じる。

【0055】

1つの好ましい態様において、エコーPJ1VシステムのBLDのオプションは、0.5、1、2および4である。ハードウェア応答時間 T_h は、最も遠いエコーの受信から次のビームの送信までの間の時間である。例えば、エコーPJ1Vシステムは $T_h = 3 \mu s$ を有する。直線アレイトランスデューサーのFOVは長方形の形状である。FOVの幅(W_{FOV})は、 W_{e1e} および活性化されたトランスデューサー要素の数(N_{e1e})により決定され、これは 16 ~ 128 の範囲であり、狭いかまたは広い画像を作成する。FOVの長さは必要な画像深度(D)により決定され、30 mm ~ 90 mm の範囲である。フレーム率はFOVに直接影響されるが、これは、各超音波ビームの走査線の数と走査時間 T_t の積に40

逆比例するためであり、ここで走査時間は、深度増加に従って $70 \mu s \sim 120 \mu s$ の範囲である。1つの画像化フレームを生成するための時間は：

【数3】

$$T_f = BLD \times T_t \times N_{ele} \quad \text{式 (2)}$$

であり、フレーム率（F R）は、

【数4】

$$FR = \frac{1}{T_f} = \frac{1}{BLD \times T_t \times N_{ele}} \quad \text{式 (3)}$$

である。式(3)からフレーム率は、図7Aに示すように、 N_{e1e} および T_t により、FOVの幅および長さに直接関連することを指摘する。したがって、エコーPIVシステムのこの態様について、 $FOV = 30\text{ mm} \times 4.8\text{ mm}$ の場合、 $BLD = 0.5$ で最大FRは1786fps、 $BLD = 1$ では893fpsと計算される。

【 0 0 5 6 】

ダイナミック速度レンジ

2 D 流れ場モデルにおいて、速度ベクトルは軸方向および横方向に成分を有することができる。血流速度測定に対して横方向速度成分の精度が重要であり、なぜならば、血管は通常、トランスデューサーの走査方向にほぼ平行だからである。すなわち、血流速度主成分は通常横方向である。横方向ダイナミック速度レンジの導出は以下に従う；同じ原理が軸方向にも適用される。以下の解析は、単一の検査窓に対して画像の幅全体を用いる。4 分の 1 則を適用すると、2 つの連続フレーム中の粒子の最大横方向変位は $W_{FOV} / 4$ である。フレーム率を与えると、エコー P I V システムのこの態様により測定可能な最大横方向速度は、次のようになる。

【数5】

$$V_{l_{\max}} = \frac{W_{FOV}/4}{T_f} = \frac{FR \times W_{FOV}}{4} = \frac{W_{ele} \times N_{ele}}{4T_f} = \frac{W_{ele}}{4 \times BLD \times T_t} \quad \text{式 (4)}$$

図 7 B は、異なる BLD を用いて、窓オフセット法なしのアルゴリズムに基づく、 $BLD = 3$ 0 mm ~ 9 0 mm に対する、最大測定可能横方向速度のグラフ表示である。BLD = 0.5 の場合の最も高い V_{max} は 2.14 m / s であり、BLD = 1 の場合は 1.07 m / s である。この値は、画像間の距離が流れの最大相関距離を超えない限り、選択された実際の幅に依存しないことを指摘する。

【 0 0 5 7 】

あるフレーム率を仮定し、横方向の最小検出可能速度 $V_{l_{min}}$ についての控えめな推定値を、同様に導出する。このように粒子画像は、検出すべき変位について、第二フレームにおける異なるビーム線内に現れなければならない; $V_{l_{min}}$ は、2つの隣接するビーム線の間隔により実際に決定される:

【数6】

$$V_{l\min} = \frac{W_{ele}}{BLD \times T_f} \quad \text{式 (5)}$$

軸方向の最小検出可能速度は $V_{l\min}$ より小さく、これは、軸方向の粒子変位が、ビーム線により離散化されないからである。

〔 0 0 5 8 〕

上の導出は、全 F O V が相互相關解析のための検査窓として用いられるケースについてであり、検査窓内に 1 つのみの速度ベクトルが生成され、これは、この範囲の平均粒子速度を表す。場全体にわたって局所速度を知ることが望ましく、これにより、流れ場の詳細な速度ベクトルマップが作成される。エコー- P I V は、かかるマップを、 F O V を多数のサブウィンドウに分割することにより、作成することができる。サブウィンドウのサイズ

は、流れの特性およびベクトルマップに必要な分解能のレベルにより決定される。これらの事柄は、各サブウィンドウ内での十分な粒子数に対する要求により、オフセットされる。我々が用いた典型的な検査窓のサイズは、1.8 mm × 1.8 mm、2.7 mm × 2.7 mm、3.6 mm × 3.6 mm、3.6 mm × 1.8 mm 等である。好ましくは、5~10 の粒子画像が、各検査窓で必要とされる。

検査窓が W_s の幅を有すると仮定すると、測定可能な横方向の最大速度は以下のとおりである。
【数7】

$$V_{st\max} = \frac{W_s/4}{T_f} = \frac{W_s}{4 \times BLD \times T_f \times N_{ele}} = \frac{W_s \times FR}{4} \quad \text{式(6)}$$

10

したがって、 $V_{st\max}$ は、単一窓の推定値から、用いられるサブウィンドウの数に等しい係数だけ減少する。図7Cは、検査窓の幅 $W_s = 3.6$ mm および $BLD = 1$ において、最大測定可能速度をプロットした図である。理論的には、画像化深度 D を 30 mm に設定し（ビーム当たりの時間 $T_t = 70 \mu\text{m}$ ）、画像化に 16 個のトランスデューサー要素を活性化した場合（画像化窓幅 $W_{FOV} = 4.8$ mm）、最大速度 0.8 m/s が測定可能である。

【0059】

図8は、測定値を収集するために用いた回転流装置を描いた概略図であり、以下のようである：回転流は、薄いプラスチックビーカー内で磁気棒を磁気攪拌機（HI 190M, HANNA Instruments）で攪拌して発生させた。高さ 90 mm のビーカーの直径は 55 mm であり、これを長方形のプラスチック水槽に入れた。直線アレイトランスデューサーを画像化のために水槽内に浸したが、これは防水プラスチック膜により保護されている。市販の超音波造影マイクロバブル、Optison（登録商標）（Amersham, UK）を 0.012 ml 容量で、各測定のためにビーカーに注入した。Optison（登録商標）は心エコー検査に臨床的に用いられている造影剤であり、ヒト血清アルブミンを被覆したマイクロバブルにオクタフルオロプロパンを充填したものからなり、濃度は $5.0 \sim 8.0 \times 10^8$ バブル / ml である。マイクロバブルは平均直径が $2.0 \sim 4.5 \mu\text{m}$ の範囲であり、速度測定法に対する主要な必要条件を満たしている：これらは流れの軌跡に良好に追従し、解析に十分な後方散乱を生成する。マイクロバブルは数回の心臓周期の間続くほど十分安定であるが、しかし最終的には破壊される。次に説明するように、焦点深度およびバブル濃度の、エコーエコーエコーPIVベクトルの品質への影響を検討する。

20

30

30

【0060】

焦点深度

図9Aは、焦点深度 16 mm での、マイクロバブルの 1 つの B モードフレームである。図9Bは、検査窓のサイズ 3 mm × 3 mm で 60 % のオーバーラップを用いて得られた、エコーエコーエコーPIV 速度ベクトルマップを示す。図9A および 9B は、焦点深度がエコーエコーエコーPIV の結果に影響することを示す。焦点領域内およびこれに近接したバブルは鮮明に画像化され、良好な質の速度ベクトルがこれらの領域に成功して生成される。一方、焦点ゾーンから離れた場のバブルは十分な鮮明度で解像されておらず、その結果擬似的エコーエコーエコーPIV 速度ベクトルが得られた。比較的大きいFOV 内で正確な速度ベクトルを生成するために、焦点深度は、画像化エリアの中心またはやや離れた位置に設定して、ほとんどのバブルがエコーエコーエコーPIV に対して十分に解像されるようにすべきである。

40

【0061】

バブル濃度

本発明の 1 つの態様にしたがって、相互相関関数により生成された相互相関係数（CCF）を用いる（2つのサブウィンドウ間のパターン照合の有効性を示すため）。高品質PIV データのための正常な CCF 値は、0.2~0.8 の範囲内である。図10 は、RF 構成 B モード画像および解析されたサブウィンドウ、対応する CCF グラフおよび得られた速度ベクトルを示す。図10A、10B および 10C の初期データは、バブル濃度（6

50

$\pm 2 \times 10^3 / \text{m}^1$)において得た。CCIグラフはフラットでピーク値約0.07であり；この画像に対するエコーPIV速度ベクトルの質は低い。バブル濃度が図10D、10Eおよび10Fに示すように $2 \pm 0.5 \times 10^3 / \text{m}^1$ まで低下すると、CCIグラフは値が0.4付近でより鮮明なピークを示す；エコーPIVベクトルの質は大幅に改善された。最後に、バブル濃度を図10G、10Hおよび10Iに示すように、さらに $0.2 \pm 0.1 \times 10^3 / \text{m}^1$ まで低下させた。CCIグラフは再度フラットになり、ピーク値は0.1付近であり、得られたベクトルの質は低い。かかる試験の一連の結果は、約 $1 \sim 2 \times 10^3 / \text{m}^1$ の最適局所バブル濃度に対する「スイートスポット」を示唆する。この濃度は、従来の造影画像法に対して示唆された臨床的上限値より約100倍低い。CCIはまた、in vivo画像法の間の最適バブル濃度についての、実時間指標としても用いることができる；CCIプロットが最適濃度に到達したことを示したときに、エコーPIVデータ取得を始めることができる。

10

【0062】

その結果、本発明によるシステムは、態様に応じて以下の1または2以上を提供する：a) Bモード画像に対する、低い信号対ノイズ比(SNR)。スペックルノイズは光学PIVおよびエコーPIVの両方でノイズレベルに寄与するが、エコーPIVに対して、特に、スペックルアーチファクトがマイクロバブルおよび組織からの超音波後方散乱の干渉から生じる、組織画像法において、より重要な原因であるように見える。さらに、他のアーチファクト、特にエコーPIVに対するもの、例えば信号式アーチファクト、切片厚さアーチファクト、回折格子ロープ、ミラー範囲、および範囲のあいまいさもまた、Bモードバブル画像の質を低下させる。

20

b) 各検査窓のバブル画像対の数の少なさ。光学PIVにおいて、検査窓内の粒子画像の数は、ポアソン確率分布をとる確率変数である。典型的には、検査窓当たり平均10個の粒子画像により、95%の確率で少なくとも4つの粒子画像対を見出すことが可能である。エコーPIVに対しては、バブル濃度の制限のために、通常こうはならない。事実、バブル濃度は、2つの連続Bモード画像間の相互相關の質に緊密に関連する。最適バブル濃度の値は、我々が用いた直径範囲 $2 \sim 5 \mu\text{m}$ のOptison(登録商標)(Amersham, UK)マイクロバブルについて、典型的に約 $2 \pm 0.5 \times 10^3 / \text{m}^1$ である(この濃度が適用可能であるのは、従来の造影画像法に対して示唆された臨床的上限より約100倍低い)。この最適濃度に対して、 $24 \times 24 \sim 36 \times 36$ ピクセルのサイズの検査窓の各々に、一般に4～6個のバブル画像が見出される。各検査窓のバブル画像数は窓のサイズを拡大することにより増加できるが、これは速度ベクトルマップの分解能の低下を引き起こし、その結果推定速度の精度を低下させる；これについては、以下に詳細に議論する。

30

【0063】

c) トランスデューサー動作周波数および他のパラメータに起因する、空間分解能における固有の制限。エコーPIVシステムの 7.5 MHz 直線アレイトランスデューサーは、約 0.23 mm の軸方向分解能を有し、これは主に、動作周波数および駆動パルス長により決定される。横方向分解能は多くの因子に依存し、該因子は動作周波数、トランスデューサー開口のサイズ、集束度合いおよび画像化深度を含む。末梢血管への適用については、横方向分解能は我々のシステムにおいて 0.5 mm に最適化できた。バブル直径(一般に $2 \sim 5 \mu\text{m}$ の範囲)および画像分解能を比較することにより、個別のバブルを画像化することが不可能であることを、我々は知っている。Bモード画像に見られるバブル画像は、数個のマイクロバブルの集団である可能性が高く、集団内のバブルの数は流体流のために常に変化しており、1つのBモードフレーム内に見られる集団が、他の連続するBモード画像に見られるものと全く同じに見えることは、起こりそうもないことではないにしても、非常に困難である。このシステムの次の世代において、より高い動作周波数($> 10 \text{ MHz}$)のトランスデューサアレイが用いられ、これはよりよい分解能を可能とし、これによってBモード画像を改善する。

40

【0064】

50

d) B モード画像の不均一な強度。B モード画像の不均一性に対する最も重要な理由は、集束ビーム線の不均一性である。縦方向において、ビーム線は焦点領域には良好に集束されるが、近いかまたは遠い場ではそうではない。横軸に沿って、超音波の大きさはガウス曲線として表され、最大値は中央点である。B モード画像は多くのビーム線を含むため、各ビーム線の不均一な大きさは、B モード画像強度の不均一性をもたらす。さらに、液体内の渦およびずり力の効果による、流れ内の不均一なバブル分散もまた、B モード画像の不均一な特性に寄与する。

【 0 0 6 5 】

上に述べたいいくつかの、または全ての要因のために、B モードマイクロバブル画像の相互相関係数は、光学 P I V のそれより大幅に低い可能性があり、これは、標準の相互相関を直接適用する場合に、誤った速度ベクトルをもたらし得る。本発明の 1 つの態様において、前処理および後処理および改善アルゴリズムは、エコー P I V 法の精度を改善する。

1 つの態様において、エコー P I V 解析は、一次解析（例えば図 1 1 ）および 2 つの二次解析オプション（例えば図 1 2 、 1 3 および 1 4 ）を含む。

【 0 0 6 6 】

図 1 1 の一次解析は、無線周波数データから B モード粒子画像を再構成し、適応 E P I V （エコー粒子画像速度）またはハイブリッド E P T V / E P I V （ハイブリッドエコー粒子追跡速度測定 / エコー粒子画像速度解析）を実施するように機能する。画像構成の前に、R F データをフィルタリングしてノイズを減少させる（例えば図 1 2 ）。粒子画像の不均一な強度を必要に応じて補正し、ハイブリッド E P T V / E P I V または適応 E P I V 解析を、ユーザーの選択に基づき実施する。

図 1 2 に示すように、3 種類のフィルタのうちの任意の 1 種または 2 種以上を、R F データのフィルタリング 1 5 （図 1 ）に用いて、R F データのノイズを減少させることができた。1 番目はテンプレート照合フィルタである。このフィルタは、テンプレート信号とマイクロバブルからの後方散乱信号の間の相互相関を用いて、R F 信号の S N R を改善する。設定すべきパラメータは、相関閾値およびテンプレート信号を含む。2 番目はウィーナーフィルタであり、ここでは周波数のみが必要とされる。3 番目は帯域フィルタであり、このパラメータはフィルタ種類（ I I R または F I R ）、フィルタ順序および周波数帯域を含む。

【 0 0 6 7 】

1 つの態様において、ハイブリッド E P T V / E P I V 解析は、図 1 3 に示すように、後処理用に用いることができる：

- a) 1 3 3 0 において目的領域（ R O I ）を初めに選択する；
- b) 1 3 3 2 でパラメータを設定し、1 3 3 4 で画像処理（例えば最小 / 最大フィルタリングまたは高域フィルタリング）を実施して、R O I 内に粒子を検出し、1 3 3 6 で位置を検出し、第一画像を作成する；
- c) 同時に、バブル変位を推定するために、1 3 3 8 において比較的大きな窓サイズで 2 つの画像間の相互相関を行い、これは異常値の数を低いレベルに維持する。1 3 4 0 で平滑化を行った後、ベクトル場がベクトルのドロップアウト、擬似ベクトルを含む場合、および / またはベクトル場が一般に低品質である場合は、1 3 4 2 で相関パラメータを調整し、良好なベクトルマップ（第二画像）を得るまで、相関を再度実施する；

【 0 0 6 8 】

- d) 相互相関からのベクトルマップを用いて、1 3 4 4 で各粒子画像速度（ P I V ）の変位を推定することができる；この粒子変位の推定値は、第二画像で粒子の位置を前シフトするために用いることができ、1 3 4 6 において結果を第一画像と比較する；
- e) 正確な粒子変位は 1 3 4 8 で確率照合法を用いて計算し、次に 1 3 5 0 において、粒子追跡速度測定（ P T V ）ベクトルマップを得る；
- f) 1 3 5 2 において、必要に応じて、ベクトル平滑化アルゴリズム（例えば最小 / 最大フィルタリングまたは高域フィルタリング）によりベクトルマップを改善する；
- g) 1 3 5 4 でベクトル場品質レポートを出力する；

10

20

30

40

50

h) 1 3 5 6においてベクトルマップがある領域で十分高品質ではないと決定された場合、ユーザーは 1 3 3 0 に戻って R O I および相関パラメータを再設定するか、または 1 3 3 2 に戻ってフィルタパラメータを再設定し、画像を再処理することができる；および i) 1 3 5 6 で良好なベクトルマップが得られた場合は、1 3 5 8 でデータを出力し、プログラムを終了する。

【 0 0 6 9 】

他の態様において、図 1 4 に示すように適応 E P I V 解析を用いてもよい：

a) 1 4 4 0 で相関パラメータを設定する；これには、窓サイズ、オーバーラップ、窓オフセットのオプション、サブピクセル補間を含む；

b) 1 4 4 2 で正確な R O I を選択するが、これは例えば、必要に応じて、図 1 5 に示すものなどの、1 4 4 4 での画像マスク法により行う（画像中に粒子を検出するためには、最大最小フィルタおよび高域フィルタを用いる。これは、粒子画像の質を改善し、2つの画像間の確率照合の精度を増加させる）。

c) 1 4 4 6 において、高速フーリエ変換相互相關を実行する；

d) 1 4 4 8 において窓サイズが適当でない場合は、1 4 5 0 で窓サイズおよびオーバーラップを再設定し、窓オフセットアルゴリズムを適用する；

e) 1 4 5 2 でサブピクセル補間付き最終相互相關を適用し、速度測定のダイナミックレンジを改善する；

【 0 0 7 0 】

f) 1 4 5 4 において、図 1 6 に示すようなローカルフィルタ、グローバルフィルタおよび S N R フィルタを含むベクトルフィルタを適用することにより、ベクトル場を改善する：

i) 規則的な格子を用いてベクトル場を生成する；

i i) P T V ベクトルを規則的ベクトル場内の隣接格子上にマッピングする；

i i i) ベクトルフィルタを、規則的ベクトル場に適用する；

i v) 平滑化したベクトルを、もとの P T V 格子上にマッピングし直す；

g) 1 4 5 6 でベクトル場品質レポートを出力し、図 1 7 に示すようにベクトルマップを評価する；

h) 1 4 5 8 でベクトル場が高品質でない場合、3つのオプションが利用可能である。第一に、1 4 4 0 で相関パラメータを再設定する；第二に、1 4 4 4 で R O I を再設定する；第三に、1 4 5 4 でフィルタパラメータを再設定し、ベクトルフィルタを再適用する；

i) 良好なベクトルマップが得られた場合は、1 4 6 0 でずり率と渦マップを計算する；および

j) 1 4 6 2 でデータを出力する。

【 0 0 7 1 】

1つの態様において、エリアを選択またはマークすることは、図 1 5 に示すようにして達成される：

a) 目的領域を選択する；

b) 例えば動脈瘤または狭窄症などの特定の場の領域について、R O I 内に必要なエリアは必要に応じてマスクすることができ；および

c) 境界ファイルをさらなる使用のために保存する。

【 0 0 7 2 】

1つの態様において、図 1 6 に示すように、ベクトルフィルタを適用してもよい：

a) グローバルフィルタを用いる場合は、グローバルフィルタ閾値を設定する。ベクトル場をフィルタリング後に補間する；

b) ローカルフィルタが必要な場合は、ローカルフィルタの種類（中央または平均）を選択し、閾値を設定する。フィルタリング後にベクトル補間を行う；および

c) 必要な場合は S N R フィルタの閾値を設定し、ベクトル補間を適用する。

1つの態様において、図 1 7 に示すように、ベクトル場品質レポートを作成してもよい：

10

20

30

40

50

- a) 相関 S N R を計算する（相関マップから得る）；
- b) ベクトル場の標準偏差を計算する；
- c) ベクトル場内の異常値の数および百分率を推定する；および
- d) 品質レポートを出力する。

【 0 0 7 3 】

幾つかの態様においては、数個の改善領域が見られる。第一に、エコー P I V は相関に基づく方法であるため、局所的なマイクロバブル濃度に対して感度が高い；検査窓内のマイクロバブル数は相互相關の質に、したがって導出される速度の精度に影響を及ぼす。第二に、従来の P I V は比較的低いダイナミックレンジを有する。これは適応的窓オフセットおよびサブピクセルまたは超分解能法の使用などの改良法を用いて改善可能であるが、これらのアルゴリズムは時間がかかる。

エコー P T V を、*in vitro*で回転流を用いて、および血管動脈瘤のモデルにおいて評価した。その結果、提唱されたエコー P T V 法は、エコー P I V と比べてバブル濃度の影響を受けにくく、より大きなダイナミックレンジを有することが示された。

【 0 0 7 4 】

R F データから速度マップまでの詳細な手順の 1 つの態様は、以下を含む：(1) R F データを前処理して、ノイズを最小化すること；(2) 処理された R F データから B モード粒子画像を再構成すること；(3) 大きい窓サイズを用いる相互相關を介した画像改善および初期速度推定、およびベクトル異常値補正；(4) 種々のフィルタを適用して、局所バブル画像を精製すること、(5) サブピクセル分解能で、2 つの連続画像におけるバブル位置を推定すること；(6) 以前に推定された情報を用いて、第二画像中のマイクロバブルを前シフトすること、および 2 つの画像間のバブル位置を照合することにより、最終バブル変位を得ること。

【 0 0 7 5 】

バブル濃度の E P I V および E P T V への効果

可変バブル濃度は、エコー P I V およびエコー P T V 両方の結果に影響する。以下は、P T V および P I V の性能比較のための、回転流中で制御される回転流モデルに関する。

図 18 に示すように、左側に示すデジタル B モード画像から、エコー P I V 結果（右）は、バブル濃度に対し、エコー P T V 結果（中央）よりもはるかに感度が高い。図 18 A において、低いバブル濃度では、バブル画像対の照合における欠陥のために、幾つかの擬似ベクトルが速度ベクトルマップの中央および右角に現れる。対照的に、エコー P I V マップの低領域内には非常に少ない擬似ベクトルしか見出されず、ここでバブル濃度は P I V 解析用に適当であると見られる。図 18 A に見られるように、対応するエコー P T V マップは、はるかに少数の擬似ベクトルを示し、サブ標準マイクロバブル濃度の存在下においてさえも、よりよい性能を示す。バブル濃度が増加すると、エコー P I V は継続して擬似速度ベクトルを生成し（図 18 B および 18 C ）、一方エコー P T V 結果は一定の品質を維持する。表 1 は、エコー P T V が多くのより堅固な速度ベクトルをエコー P I V と同じ流れ場内に生成する能力があることを示す。

【 0 0 7 6 】

【 表 1 】

表1. エコーPIVマップおよびPTVマップからのベクトル数

	図18A	図18B	図18C
エコーPIV	154	300	221
エコーPTV	158	553	864

従来の粒子追跡法は、速度測定においてより小さいダイナミックレンジを有する。これは、本発明の P I V および P T V アプローチを組み合わせて、ハイブリッドエコー P I V

10

20

30

40

50

/ P T V 法を作製することにより解決することができ、これは、エコー P T V に見られる速度ベクトル測定における堅固性を、エコー P I V に見られるより大きなダイナミックレンジを有して維持するものである。このハイブリッド法を、血管動脈瘤モデル内で速度ベクトルを測定するのに用いたが、この方法は、流れ場内で広い範囲の速度の大きさ (0.1 ~ 10 cm/s) を含んでいる。図 19 A は、動脈瘤モデルの概略図を示す。図 19 B は、エコー P I V 法のみからの B モード粒子画像を示す；より大きな速度が鮮明に識別できるが、動脈瘤内に小さな速度は得られない。対照的に、図 19 D に示すハイブリッドエコー P I V / P T V 法 (左側に速度ベクトル、および右側に区切られ拡大された部分) は、動脈瘤内に小さなベクトルの鮮明な測定、および、主流れ場におけるより大きな速度ベクトルの測定を可能とする。

10

【 0 0 7 7 】

R F データフィルタリング法

図 20 を参照すると、図 20 A 1 は回転流実験からの一連の B モードマイクロバブル画像の 1 フレームの 1 つの態様を示し、これは、68 本の超音波ビームを焦点深度 24 mm および視野 (FOV) 50 mm で用いて、フレーム率 192 f/s で得たものである。この画像を検討すると、以下が見出される：第一に、バブル画像のサイズおよび形状の両方は均一ではなく、幾つかは丸く、幾つかは楕円形で、幾つかは極めて不規則である；第二に、バブル画像は、高いノイズレベル、超音波の低い出力、および焦点ゾーンから遠い部分における、トランステューサーの低い空間分解能などのために、B モード画像の下部の領域において認識不能に一緒に集団化される。かかる画像への相互相關の適用は、一般に、多くの誤りベクトルを有する速度ベクトルマップを生成する。本発明の 1 つの態様による、我々の前処理の 1 つの目的は、ノイズ効果を減少または除去して粒子画像を改善し、これにより相互相關ベクトルマップを改善することである。

20

【 0 0 7 8 】

幾つかの従来の画像フィルタを用いて粒子画像の質を強化することができ、これらには、例えば画像の平滑化によりノイズを減少する低域フィルタ (中央値、移動平均またはウィーナーフィルタ)、粒子の境界を強調するための高域フィルタを含む。しかし我々は、かかる従来の画像フィルタは、超音波に基づく画像化に固有の高いノイズレベルのために、エコー P I V 粒子画像の処理には効果的に作用できることを見出した。

30

【 0 0 7 9 】

図 20 A 1 ~ 20 C 1 を含む図 20 は、処理および無処理の B モード粒子画像の比較を示す：本発明の態様により、20 A 1 は元の画像であり；20 B 1 は 20 A 1 に 15 × 15 の低域フィルタリングしたものを示し；20 C 1 は 20 B 1 に 15 × 15 の高域フィルタリングしたものを示す。図 20 A 2 ~ 20 C 2 は、処理および無処理の画像の相互相關からの速度ベクトルマップを示す：本発明の態様により、20 A 2 は元の画像であり；20 B 2 は、20 A 2 に低域フィルタリングした後を示し；20 C 2 は、20 B 2 に高域フィルタリングした後を示す。マイクロバブル画像のサイズに基づき、15 次 (15 × 15 ピクセル) 低域フィルタを用いてノイズを減少させた。目視検査によれば、画像は平滑化されているように見える。しかし、ノイズレベルはまだ高い。フィルタの次数を上げると、画像はより不鮮明となる。次のステップで 15 × 15 高域フィルタを用いて、図 20 B 1 の不鮮明な画像を強化して粒子の境界を探す。図 20 C 1 の背景ノイズは大幅に減少し、粒子が鮮明に見える。

40

【 0 0 8 0 】

画像処理の我々の目的は、速度ベクトルマップを改善することであり、画像それ自体の改善ではない。多くの画像処理法が、超音波画像の質を改善するために超音波画像法に用いられた；しかし、これらは必ずしも、エコー P I V を用いて速度ベクトルの質を増加させるものではない。相互相關アルゴリズムを適用することにより、我々は実際、ベクトルマップは、低域フィルタによっても高域フィルタによっても改善しないことを見出した。図 20 A 2、20 B 2 および 20 C 2 は、それぞれ図 20 A 1、20 B 1 および 20 C 1 からの速度ベクトルマップを示す。図 20 A 3 および 20 C 3 は、それぞれ図 20 A 2、

50

および 20C2 の分解部分である。逆に、高域フィルタリング後の幾つかの領域において、ベクトルマップはより劣化する。これは、高域フィルタによる境界の強調が、図 20B1 の高ノイズレベル部においていくつかの不正確な情報を生成したためである。言い換えれば、図 20C1 の信号対ノイズレベルは高いが、特に画像の右下の部分において、幾つかのノイズ情報が粒子情報として誤って認識されている。

【0081】

従来の画像処理法はエコー粒子画像に良好に作用しないため、エコー PIV 法のために B モード粒子画像を改善する、よりよい方法を見出すことが必要である。知られているように、従来の速度測定法、例えばデジタル PIV (D P I V) または O P I V などについての画像は、デジタルビデオカメラから直接取り込まれる；しかし、エコー PIV 用の画像は超音波 RF データから再構成され、ここで、多量の付加的情報が含まれられる。この特徴が、最適化画像処理を通して速度ベクトル品質を改善するための、より柔軟な方法を提供する。

10

【0082】

B モード RF 信号処理において一般に用いられるフィルタは、帯域フィルタである。マイクロバブルからのエコーパルスのスペクトルは、トランステューサーの励振信号周波数周りのある範囲の周波数を含み、この帯域の外側のノイズは、帯域フィルタの適用により除去できる。しかし、この種類のフィルタの欠点は、帯域内のノイズが影響されないことがある。したがって我々は、我々のエコー PIV 画像の前処理のために、ウィーナーフィルタを提唱する（設計の詳細は付録 A 参照）。このフィルタの性能を理解するために、ウィーナーフィルタと帯域フィルタの性能を比較した。このウィーナーフィルタの特定の特性は、エコー PIV 速度ベクトルを最適化するためであり、超音波画像それ自体を最適化するためではないことは、再度、理解されるべきである。

20

【0083】

図 21 は、隣接する走査線（ビーム線）から得た RF エコードータの部分を示し、これらは、図 19 の区分され拡大された領域内に位置していた。各走査線は、多くの超音波パルスから構成され、その各々は、走査線上のマイクロバブルに遭遇した場合に、超音波のエコー応答を示す。図 22A に示すこれらのエコー信号（フィルタなし）の周波数スペクトル（1つの B モード画像中平均 68 ビーム線）を調べて、我々は、2 つの強いピークが 6 MHz および 7.5 MHz にそれぞれ存在することを見出した。7.5 MHz のピークはマイクロバブルによる超音波の反射から来たものであり、一方 6 MHz のピークはおそらく、ノイズの導入またはマイクロバブル間の干渉によるものであった。

30

【0084】

3 次のバターワース帯域フィルタ（6.5 ~ 8 MHz）およびウィーナーフィルタをそれぞれ RF 信号に適用した。帯域フィルタ適用後の RF 信号のスペクトルを図 22B に、ウィーナーフィルタ適用後の RF 信号のスペクトルを図 22C に示す。帯域フィルタおよびウィーナーフィルタとともに、6 MHz ピークを消去することができたが、しかし得られたスペクトルは異なることがわかった：帯域フィルタリングは、規定帯域外の周波数の信号を単純に消去するが、帯域内ではスペクトルが不变のまま残る；ウィーナーフィルタはしかし、全スペクトル帯域内でノイズ効果をキャンセルする傾向があり、損害された信号を多くの程度まで回復する。

40

【0085】

差はまた、図 23 に示すように、粒子エコー信号からも見ることが出来る。図 23A は、B モード画像中の 1 つのビーム線からの RF データ部分を示す。ノイズがバブルからのエコーパルスに混ざっていることがわかる；したがって、B モード画像上にバブル画像を再構成することは不可能である。しかし、フィルタリングの後には、図 23B の帯域フィルタリング後に、および図 23C のウィーナーフィルタリング後に見られるように、幾つかのバブル反射信号が検出できた。23B と 23C を比較して、帯域フィルタリングと比べたウィーナーフィルタリングの利点も見出すことができる。第一に、ウィーナーフィルタは元のノイズのある信号からより多くのバブル反射信号を抽出できる。第二に、各バ

50

ブル反射信号について、ウィーナーフィルタにより回復されたパルスは、より小さい時間的パルス長を有し、これはバブル画像のよりよい軸方向分解能をもたらす。

【0086】

これらは、それぞれ図23A、23Bおよび23Cに対応する図24A、24Bおよび24Cの粒子画像を比較することにより、さらに証明できた。24Cのウィーナーフィルタリングからのバブル画像は、より鮮明であり、背景ノイズはより少ない。バブル画像のサイズは小さく、帯域フィルタリングからの画像中に見られる不鮮明効果は全く観察されない。フィルタリングの後、図24の画像の下の部分での改造はより明白であり、この部分では、24Aの元の画像中ではマイクロバブルはほとんど認識されない。

バブル画像の改善は、相互関から得られるベクトルマップの精度の改善もたらし、それは図25Aの元の画像ベクトルマップおよび、図25Bのウィーナーフィルタリング後のマップに示すとおりである。改善されたベクトル場には幾つかの明白な異常値がまだ存在し、特に中央領域に存在することを指摘する。これらの異常値は強い速度勾配から生じたものであり、このためにあるバブルは画像面の外に移動し、他の新しいバブルが入ってきた。かかるベクトル誤差の源への対策は前処理ステップでは行うことができず、しかし、ベクトル場への専用の後処理により実施でき、これについては以下の部分で議論する。

【0087】

我々のウィーナーフィルタリング法の、ベクトル場を改善する性能を定量的に評価するために、層流実験を行った。管の直径は約10mmで、流れのピーク速度は約10cm/sである。処理なしおよび処理されたBモード画像を、図26Aおよび26Bにそれぞれ示す。20個のフレームの平均化から得たエコーPIV実験結果を、図26Cおよび26Dに示すように、それぞれ無処理および処理画像の解析による層流速度(cm/s)と比較した。平均速度および標準偏差は共に、特に壁近くの領域で改善された。

図27は、本発明の、強度の不均一性の補正の前および後のBモード画像およびSNRマップを示す：27Aと27Dは元の画像とSNRマップを；27Bと27Eは最大最小フィルタ後の、および27Cと27Fは高域フィルタ後の画像とSNRマップとを示す。

図28は、本発明の全域平均強度に対する、列に沿った平均画像強度を示す：28Aは元の強度であり；28Bは最大最小フィルタリングの後；28Cは最大最小フィルタリングと高域フィルタリングの後を示す。

【0088】

エコー粒子画像の再構成：相関に基づくテンプレート照合(CBTM)背景

エコーPIV法においては、マイクロバブルを流れに散布し、超音波Bモード画像法により追跡し、これから連続マイクロバブル画像を相互関して、フローパターンを示す速度ベクトルを生成する。初期のin vitro研究により、種々の不透明流において2次元速度ベクトルを正確に測定する、この方法の実用性が示された。この方法は有望であるように見えるが、幾つかの問題点も存在する。その1つは、超音波画像の高いノイズレベルである。エコーPIV法は超音波粒子画像間の相関に基づくため、画像の信号対ノイズ比(SNR)はこの方法の測定精度に大きく影響する。超音波画像のSNRを改善するための多数のフィルタリング法があり、例えば、帯域フィルタ、照合フィルタ、逆フィルタまたはデコンボリューション法などであるが、エコー粒子画像はマイクロバブルの強い干渉および非線形振動のために、依然として高いノイズレベルにある。1つの態様において、相関に基づくテンプレート照合(CBTM)を用いるフィルタなどの、相関に基づくテンプレート照合フィルタを用いて、エコー粒子画像のSNRを改善する。

【0089】

相関に基づくテンプレート照合(CBTM)法は、デジタル通信の分野から来たものであり、そこでは、照合フィルタ(テンプレート信号と受信したノイズ付き信号との畳み込み)を用いて、受信したノイズ付き信号における受信パルスを検出する。しかしCBTM法においては、畳み込みより、むしろテンプレート信号と標的信号の間の相互関が関与する。図29に示すように、標的信号は粒子のエコー(RF)信号であり、テンプレート

10

20

30

40

50

信号は標準ガウス型重み付けパルスである。信号振幅の相関係数への影響を考慮して、正規化相互相関を用いる。得られた相関係数を次に、閾値を超える係数またはある範囲内の係数がトレーサーに対応する信号を示すように閾値または範囲を割り付けることにより、ピーク検出する。この方法により粒子位置の情報を得て、これから、標準信号バブルエコー信号を対応する位置に加えることにより、改善されたパルスエコー信号を発生させる。ピーク検出の間、閾値は信号の再構成に重要な役割を果たす：閾値が高すぎる場合は、幾つかの粒子情報が失われ；閾値が低いと、「偽の」粒子が粒子画像中に混合される。エコー粒子画像についての一般的な範囲は、RF信号中のノイズレベルに依存して0.8~0.85である。

本発明の初期の段階において、我々は標準ガウス信号のみをテンプレートとし、マイクロバブルの非線形効果を考慮しなかった。しかし、別の態様として、粒子のエコーパルスをより正確に提示するために、測定されたバブルエコー信号を用いることも可能であった。

【0090】

静止マイクロバブルの結果

図30は、伝統的な方法およびCBTM法を用いて得た、エコー粒子画像を示す。Bモード構成を用いる伝統的な画像において（図30A）、粒子画像は不鮮明で、強度は全く不均一である。対照的に、CBTM画像（図30B）は、幾つかの重要な改善、例えば、SNRの強化、不均一な粒子強度の補正、および粒子形状とサイズの規則化などを示す。CBTM法は、周辺の他の散乱体の存在下で1つの粒子を抽出する能力を示すことも指摘し、これは、図31A（CBTMなし）と比較した図31B（CBTMあり）においてさらに明確に示される。

【0091】

移動するマイクロバブルの結果

図31は、回転流実験から記録された粒子画像を示す。CBTM法を用いない画像はノイズが多く、右下の領域では、トランスデューサーの空間分解能の限界のため、集団のバブルが個別に識別できなかった。画像はCBTM法を用いることにより明確に改善され、より多くのバブルがノイズから識別される。この改善により、図32B（CBTMなし）と比較して図32A（CBTMあり）に示すように、速度場測定での精度が強化され、特に、元の画像に多くのノイズがある右下領域においてそうである。これはまた、図31B（CBTMなし）と比較した図33A（CBTMあり）の相関SNRマップからも見ることができる。図33Bの低い相関SNR領域は、図31Bの粒子画像のノイズの多い領域、および図32Bの低い精度のベクトルマップに対応する。図32Aの改善されたベクトル場は、CBTM法がエコー粒子画像を改善するのに効果的であることを示す。

【0092】

CBTM法は粒子画像のSNRを改善するだけでなく、さらなる粒子の識別も可能とし、これはさらに、速度測定の精度に貢献する。図33B（CBTMなし）において、低い粒子数のため、相互相関マップは非常に広くそのため相関SNRは低いが、ただし相関係数は高いままである。対照的に、図33A（CBTMあり）において、改善された粒子画像はより多くの識別されたマイクロバブルを有し、これは狭い相関ピークおよび高い相関SNRの、良好な相関マップを生成した。

図32A（CBTMあり）における中心の速度測定の精度は高信頼性ではなく、これは、この領域にはるかに少ない粒子しか見出されないためである。

本発明の1つの態様によるCBTM法を、エコー粒子画像の改善のために記載する。初期の研究は、粒子画像のSNRおよび空間分解能を強化するその能力、およびノイズの多い信号からより多くの粒子情報を明らかにする能力を示す。単純な回転流実験は、改善された粒子画像からくるエコーPIV測定精度の改善を実証する。

【0093】

代表的なテンプレートの説明

我々の開発したテンプレート照合フィルタにおいて用いることができる、数種類のテン

10

20

30

40

50

プレートがある。(中心周波数は7.5MHz)。

a) 図34に示すような標準ガウス型重み付けパルス:図34Aの時間履歴および図34Bの周波数応答を含む。このテンプレートはバブル散乱の線形表示である。

b) 図35に示す模擬バブル散乱パルス:図35Aの時間履歴および35Bの周波数応答を含む。このテンプレートは、修正レイレイ-プレセット(RP)式を用いる模擬バブル散乱であり、これは、バブルの非線形性を考慮することを許容する。これを図35Bに示す。

c) 図36に示す測定バブル散乱パルス:図36Aの時間履歴および図36Bの周波数応答を含む。このテンプレートは測定されたバブル散乱からのものである。非線形性は図36Bからも見出される。

【0094】

畳み込みおよび相互相關アプローチの例

図38は、本発明によるBモード画像の相互相關からのベクトルマップを示す:図38Aは回転流;図38Bは動脈瘤モデル;図38Cはローカルフィルタにより識別された異常値;および図38Dはグローバルフィルタにより識別された異常値を示す。

上で述べたように、相互相關によるテンプレート照合の手順は:

a) 標的信号とテンプレート信号の間に正規化相互相關を適用し、相関係数を得る。
b) 相関係数は閾値適用により検出されるピークであり、ピークからバブル位置が見出される。

c) 1つのバブル散乱信号には、ピーク検出からのバブル位置情報が伴う。

【0095】

上に述べたように、畳み込み操作を標的信号とテンプレート信号の間に適用する。

畳み込みおよび相互相關によるテンプレート照合フィルタで処理した画像を、元の画像と比較する。畳み込みおよび相互相關の両方は、バブル画像を改善することができる。畳み込み法の後、バブル画像(図37B)それ自体は良好に見えるが、しかし背景ノイズレベルは高い。相関法はバブル画像を改善し、かつ画像のSNRを増加することができる。

【0096】

不均一な強度分布の補正

光学PIVと同様、超音波画像もまた不均一な強度分布の問題を有し、これは主に、ビーム線の不均一性により引き起こされる。軸方向において、ビーム線は焦点領域に良好に焦点合わせされ、強い音響エネルギーを導入する;しかし、焦点領域より近い領域または遠い領域では、エネルギーは横方向に沿って分散される。かかるBモード粒子画像を図27Aに示す。多くの状況で典型的に、これは実際の問題ではない。しかし、視野(FOV)が大きく、そのため焦点領域より近い領域または遠い領域においてマイクロバブル画像の低い強度を引き起こす場合には、これらの領域における低いSNR比は(マイクロバブル画像の強度がノイズレベルと比較して低いため)、相互相關の精度に影響する。光学PIVにおけるように、最大最小フィルタを用いてこの問題を解決した。

【0097】

しかしながら、列に沿って平均画像強度を調べることにより、我々は、最大最小フィルタリング法が、図28に示すようにこの問題を完全には解決できないことを見出した;そのため、高域画像フィルタリング法を最大最小フィルタリングの後に用いた。強度補正のSNRへの影響を示すために、相互相關を行って、SNR(最大相関ピーク値の2番目に高い相関ピーク値に対する比率)を各検査窓について計算した。SNRマップを図27D~27Fに示す。明らかに、最大最小フィルタリングおよび高域フィルタリングの後に、SNRは、図27Dの1~2.2から図27Fの1.1~3.5へと大幅に改善された。SNRの改善は、相関マップでの正確なピークを見出す確率を増加させ、これによって相関精度をある程度増加させる。しかし、どの方法を用いるにしても、中央領域のSNRおよびベクトルマップは、検査窓における高い速度勾配およびマイクロバブルパターンのねじれのために改善できないことも、指摘する必要がある。ベクトルマップは、不正確なベクトルを検出してこれを補間値で置き換えることにより平滑化でき、これについては次の

10

20

30

40

50

節で議論する。

【0098】

後処理：ベクトル場の改善

後処理のタスクは、速度測定精度、ダイナミック速度レンジおよび速度マップの分解能を増加させることである。過去20年間、従来のまたはデジタルPIV分野において多くの研究が存在し、得られる速度ベクトルの質を大幅に改善した。しかしこれらは、光学画像法に見られる高品質な画像源に依存している。興味深いのは、エコーPIV法およびエコーPIVベクトル場がどのようにして、またどれほど、改善できるかである。この節では、エコーPIV速度マップの改善に影響する要因を組織的に検討するために、従来のPIV法を我々のエコーPIV法に適応し、例および、例えれば回転流、管内流および腹部大動脈瘤（AAA）モデルを通る流れなどの数種類の流れを用いて、この方法を改善する可能性について実証する。

10

【0099】

速度ベクトル精度の改善

前節で述べたように、Bモード画像の前処理は、測定精度をある程度改善することができる。しかし、幾つかの明らかに不正確なベクトルがベクトル場に残り、測定された流れの速度に誤差を導入する。これらの異常値を除去するために、ベクトル場を多数の特化された近傍フィルタにより平滑化し、ついで補間法を行う。

図38Aおよび38Bは、2つの実験、すなわち回転流モデルおよび動脈瘤モデルそれからの2つのベクトルマップを示す。これら2つのマップにおいて不連続性は明らかである：回転流マップには、その近傍とは全く異なる一定の異常値が存在する；同様に、動脈瘤モデルの上部の渦流れにおいて、幾つかの値は不可能な位に大きい。これらの種類の異常値はそれぞれ、局所的誤差およびグローバルな誤差による。実際の流れ場において、近傍の速度ベクトル間の速度差はある閾値より小さいとの仮定に基づき、これら2種類の異常値を除去するために、グローバルフィルタおよびローカルフィルタを設計する（詳細は付録B参照）；異常値識別を図38Cおよび38Dにそれぞれ示す。閾値を適切に調節することにより、これらのフィルタはさらに少ない異常値を発生させる。

20

【0100】

グローバルフィルタおよびローカルフィルタを用いることにより幾つかの異常値は発見できたが、これら2つのフィルタが全ての不正確なベクトルを検出するには十分でないことは明らかである。一般に、異常値の発生は相互関連マップのSNRとよく関連し、そのためSNRフィルタを設計して、ノイズ関連マップ付きのベクトルを識別する。設計の詳細は付録Bに詳説する。

30

図39は、回転流からのベクトルマップの改善を示す：図39AはSNRフィルタにより除去された異常値を示す；図39Bは相互関連からのSNRマップを示す；図39Cは図39Aから補間されたベクトルマップを示す。

【0101】

速度場分解能の強化

2つの画像の相互関連の精度はエコーPIVについての多数の要因に依存し、これには、2つの画像の空間分解能、ノイズレベル、バブル濃度、速度勾配、および検査窓のサイズも含まれる。全ての要因の中で、検査窓サイズは相互関連の質に非常に重要であり、その理由は、有効なまたは擬似ベクトルどちらかの検出は、検査エリア内の粒子画像の数および分布に直接依存するからである。エコーPIV画像に対して、一般に、各検査窓内に10個の粒子画像および4個の適合する画像対を見つけることは常に可能ではなく、その理由は、低いバブル濃度が要求されるからである。大きな検査窓のサイズはより多くの粒子画像対をもたらし、これにより相互関連の精度は幾分か改善される。しかし、これは常に真であるとは限らない。大きな速度勾配の領域では、異なる方向の局所速度が、小さな平均値として現れる可能性があり、または大きな標準偏差を有する無速度として現れる場合もある。このような場合、速度測定の精度は一般に低下する。反対に、ベクトル場の空間分解能を最大化するには、窓サイズはできるだけ小さくあるべきである。しかし、窓サ

40

50

イズを減少しすぎると、各検査エリア内に十分な画像対が提供されない；したがってベクトルマップの質も劣化する。このように、最適な窓サイズは、十分なベクトル精度と十分なベクトル場分解能の間のトレードオフで決まる。

【0102】

異なる検査窓サイズの、ベクトル分解能およびベクトル精度に対する効果を、回転流モデルを用いて検討し、ここで光学PIVおよびエコーPIV両方を、エコーPIVの結果を実証するために同時に測定した。

図40は、本発明による異なる窓サイズに対する回転流のベクトル場マップであって、平均して10個のBモード画像からのものを示す：図40Aは 56×56 、図40Bは 40×40 、図40Cは 32×32 、図40Dは 24×24 、図40Eは 16×16 、および図40Fは 8×8 を示す。相互相関Bモード粒子画像のサイズは約 180×160 ピクセルであり、1ピクセルの変位は速度約 5 cm/s を表す。この回転流の最大速度は約 30 cm/s である。 24×24 より大の検査窓サイズに対して、ベクトルマップは非常に均一であるように見えることを指摘する。 16×16 の窓サイズを用いる場合も、ベクトルマップは外側の領域ではまだ良好に見えるが、大きな速度勾配が存在する中央においては、多くの不正確なベクトルを有する。最後に、 8×8 の窓サイズについては、ベクトルマップは大幅に劣化している。その理由は、相互相関からの最大信頼変位が、検査サイズのおよそ4分の1であるためである。したがって、検査窓サイズが 16×16 の場合、4ピクセルまでの変位が正確に測定され、これは、 20 cm/s までの速度に対応する。同様に、 8×8 の窓サイズについては、 10 cm/s までの速度のみが正確に測定できる。

【0103】

図41は、異なる検査窓サイズに対する、光学PIVとエコーPIVの結果を比較する。エコーPIV結果は14群のデータの平均であり、標準偏差を図42に示す。光学PIV（例えばTSI System, Shoreview, MN）データは、回転流にポリスチレンの微細球（直径； $100 \sim 500 \mu\text{m}$ ）を散布することにより得た。垂直の中心線（図41の右下角に示す）に沿った速度の水平成分のみがここでは比較されており、これは、この線に沿った垂直成分が非常に小さいためである。図41は、測定精度とベクトル場分解能との間のトレードオフに関して最適検査窓サイズが存在するとの我々の結論をさらに強化する。例えば 72×72 および 56×56 などのより大きな窓サイズを選択した場合、ベクトルマップは良好に見えるが、精度は光学PIV結果に比べて劣化しており、これは、大きな勾配領域（例えば流れの中心における）における速度が、大きな窓サイズのために平均化されるためである；したがって、最大速度は光学PIVに見られるものより小さい。例えば 16×16 および 8×8 などのより小さい窓サイズに対しては、各検査窓内のバブル数の少なさによる悪化した相互相関のために、測定値は光学PIVの結果から大幅に偏る。

【0104】

従来のPIV解析では、良好な測定精度を維持しつつベクトル場の分解能を改善することができなかつたので、進歩した方法を導入する。一般にPIV技術において用いられるが、超音波画像法のより高いSNRおよび低い分解能のために適合された適応窓サイズおよび離散的窓オフセットアルゴリズムを、我々のエコーPIV法の精度および分解能両方を改善するために用いる。結果を図43に示す。図43は、本発明による離散的窓オフセットおよび小さな窓サイズでの従来の相互相関を用いたベクトルマップの比較を示す：図43Aは 16×16 、DWO；図43Bは 16×16 、SCC；図43Cは 8×8 、DWO；および図43Dは 8×8 、SCCを示す。離散的窓オフセット（DWO）を用いた後、ベクトルマップは、窓サイズ 16×16 または 8×8 （マップの一部のみを示す）を用いた場合でも、標準の相互相関（SCC）からの結果と比べて大幅に改善された。したがって我々は、エコーPIV法の分解能は、高度なPIV解析を用いた場合に、大幅に強化できると結論する。

【0105】

ダイナミック速度レンジの改善

速度測定法を評価するための他の重要な基準は、ダイナミック速度レンジ（DVR）で

10

20

30

40

50

ある。DVRは、最大測定可能速度レンジと最小分解可能速度測定の間の比率として定義される。従来の相互相関アルゴリズムについては、比率は検査窓サイズにより決定される。例えば 32×32 ピクセルの窓サイズを選択した場合、正確に測定できる最大変位は約4~5ピクセル(窓サイズの約4分の1)であり、また最小変位は1ピクセルである。したがって、DVRは約4~5であり、これは速度測定法には低すぎる。しかし、相関面においてピーク補間スキームを用いる場合、サブピクセルの精度を得ることができる。したがって、DVRは約40~50までの値に強化することができた。このDVRは一般に、医療のin vivo用途には十分である。

【0106】

動脈瘤モデルを通る例示の流れを用いて、DVRをサブピクセル補間アルゴリズムを適用する前後で比較した。図44Aは動脈瘤モデルのサイズを示し、結果を図44Bおよび44Cに示し、これらはそれぞれサブピクセル補間アルゴリズムの前後である。この実験において、動脈瘤中心のピーク速度値は約11cm/sであるが、拡張部分の速度は0.1~1cm/sの範囲である。サブピクセル補間なしでは、ダイナミック速度レンジが低すぎるために、従来の相互相関は低速度を測定できなかった。サブピクセル補間の後は、拡張部分の速度分布が得られたことが、はっきりと示されている。

10

【0107】

腹部大動脈瘤モデルでのエコーPIV測定の例

腹部大動脈瘤(AAA)は、腹部大動脈の腎臓下の部分で腎動脈と腸骨分岐の間に一般に見出される、局所的な風船形状の膨張である。腹部大動脈瘤破裂は人口の3%~9%に起こると推定され、米国における13番目に多い死因であり、年間10,000人が死亡している。したがって、瘤の成長および破裂の重要な要因を決定することは、重要な臨床目的である。生物医学的視点から、AAA破裂のリスクは、ある機械的および血流力学的要因に関連し、これは例えば局所的流れ場および流速パターン、および瘤構造内および流体内での流れが誘発する応力などである。異なるレベルの乱れた流れパターンもまた、細胞間の通信機構を変化させることにより、中側層および外膜層内の応答を引き起こすことが見出された。このように、AAA形成に対して、近位、内部、および遠位の局所的血流力学は、疾患の過程を調節するのに重要な役割を果たし、これらの複雑な血流力学を特徴付け定量化するための非侵襲的で実装の容易な方法は、非常に有用である。腹部大動脈瘤モデルでのエコーPIV測定。

20

【0108】

実験方法

特別に設計されたエコーPIVシステムを、定常流状態のもとでin vitro紡錘状AAAモデルに適用した。遠心分離ポンプを用いて、固定水頭差を有する2つの容器間のプラスチック製動脈瘤モデルを通して水を循環させ、ここで流速はシャント弁を用いて0.2~0.6L/minに調節した。動脈瘤モデルは組織ファントム内に埋め込んだ。これは、拡張していない注入管および排出管(直径8mmおよび長さ200mm)と、長さ28mmおよび最大直径24mmの膨隆部とを有する。超音波トランスデューサーは、走査面が容器の中心線に一致するよう、良好に配列した。超音波造影マイクロバブル(Optison(登録商標)、Amersham, UK)を流れトレーサーとして用いて、流れ内に散布した。Bモード粒子画像は、フレーム率150fps、焦点深度24mmおよびFOV 40mm(深さ)および27mm(幅)にてシステムから得た。

30

【0109】

同時に、類似寸法の3D計算動脈瘤モデルをSOLIDWORKS(Solidworks Corp., MA)を用いて構築した。動脈瘤領域に入る前に良好に発達した流れを維持するため、および下流での流れの乱れを最小化するために、動脈瘤の近位と遠位に直径8mmで長さが150mmの容器を作った。動脈瘤の最大直径は24mmであり、これを、結合エリアにおいてフィレットを用いて、まっすぐな容器にスムーズに変形させた。この固体モデルをつぎにICEM-CFD(ANSYS Inc. PA)に移入し、35,000個の6面体要素を用いてメッシュ化した。詳細なメッシュ分布を図45に示す。定常状態計算流体力学解析を行い、シ

40

50

ミュレーション結果を *in vitro* 測定と比較した。用いた流速が低いために層流を仮定したこと、ならびに一定速度および一定圧力を、注入口および排出口でそれぞれ用いたことを指摘する。

【0110】

結果

B モード画像を、 AAA モデルの流れについて得られた R F データから構成し、これらの画像について相互相関を行って、流れ場内の局所速度を計算した。図 46 A および 46 B は、 AAA モデル内の定常流状態のもとでの、 CFD シミュレーションによる、およびエコー PIV 測定による速度ベクトルを示す。これら 2 つの図 46 A および 46 B において、速度の大きさは、速度ベクトルの長さではなく色の濃度により示されているが、これは、 AAA モデル内の流れ場が高い速度勾配を有するからである。速度ベクトルの長さによって速度の大きさを表す場合、多くのベクトル、特に動脈壁および渦輪近くのものは、それらの大きさが小さいために見えなくなる可能性がある。したがって図 46 A および 46 B においては、速度ベクトルは等しい長さを有し、 AAA モデル内部での流れパターンを明確に示す。図 46 C および 46 D は、速度の CFD シミュレーションおよびエコー PIV 測定から得られる流線を示す。エコー PIV システムの性能を確認するため、 CFD シミュレーションから A-A 線に沿った速度プロファイルも抽出し（図 47 A 参照）、ここでこの線は、実験の AAA 膨隆の中心（ AAA モデルが最大直径を有するところ）を通るトランスデューサーの走査線に対応する；そしてこれを、測定結果から得た速度プロファイルと比較する。図 47 B は、 CFD シミュレーションとエコー PIV 測定からの速度プロファイルの比較を示し、ここでエコー PIV プロファイルは、 7 個の連続 B モード画像対から計算した平均結果である。

10

20

30

【0111】

エコー PIV 用のトランスデューサーおよび高度トランスデューサーの駆動方法

エコー PIV を用いた末梢血管画像法、例えば頸動脈画像法などのためには、血管の直径は約 0.5 ~ 1 cm であり、最大血流速度は約 1 m / s であり、画像深度は通常 5 cm より小さい。血管境界および造影剤の鮮明な画像を得るためにには、高周波数トランスデューサー（中心周波数がおよそ 10 MHz ）が良好な空間分解能を実現するには好ましい。また、トランスデューサーの帯域幅は大きくあるべきで（ 70 % ）、これにより高度な画像法、例えば二次高調波画像法、低調波画像法および超高調波画像法を用いて、組織構造内のバブルの検出を最大化することができる。

30

【0112】

組織は比較的非圧縮性で、超音波に対し線形に応答する。超音波造影剤の非線形な振舞いは、非常に圧縮性のバブルを、入射周波数の低調波およびより高い高調波において重要成分を有する活性な散乱物として作用させる。したがって高調波周波数の検討により、マイクロバブルによるエコー信号を、組織によるそれらから分離することができる。広い帯域幅のトランスデューサーは、広い周波数レンジにおいて効率的に動作でき、したがって送信された超音波パルスの低または二次高調波成分の受信を許容して、バブルの検出を改善することができる。

【0113】

ここで、我々はエコー PIV 高調波画像法のための駆動方法を導入する：三角パルス駆動である。四角パルスは一般に超音波トランスデューサー用の入力信号として用いられ、これはそれらが容易に、ハードウェアにより実装できるからである。三角パルスは四角パルスより少ない電力を運び、これによりバブル破裂の可能性を最小化し、超音波強度を特に高いフレーム率において減少させる。また、三角パルスは強い後方散乱を造影剤から引き出すのに非常に効率的であり、特に、低および高い高調波成分においてそうである。図 48 は、時間および周波数ドメイン両方における 3 サイクル、 5 MHz の三角パルスを示す。直線アレイ超音波トランスデューサーモデルは、その性能が水中を伝播する集束超音波ビームをシミュレートするようモデル化されている。図 49 は、 2.2 cm 深さの焦点において、三角パルスを入力信号として用いた模擬圧力波形を示す。マイクロバブルから

40

50

の非線形の音響発信を、單一バブルの後方散乱を記述する修正レイレイ - プレセット (R P) 式に基づき試験した。 R P 式は、任意の厚さ、密度および粘性の封入シェルの包含を許容する形式に拡張した。図 5 0 は、励起用の焦点における圧力を用いて計算したバブル後方散乱を示す。非常に強い低調波および超高調波成分が生成され、二次高調波は比較的弱かった。これは、後方散乱信号の低調波および超高調波成分に焦点をあてた後方散乱法が、血液中のバブル検出に有用であり、特に、例えば組織の境界などの境界近くで有用であることを示す。

【 0 1 1 4 】

大きな F O V においてエコー P I V フレーム率を改善するための平行ビーム走査法

超音波画像法のフレーム率を改善するために一般に用いられる方法は、画像深度および走査線の数を低減することであり、これは、組織媒体での超音波速度がパルス繰り返し周波数を制限し、少数の走査線は、後方散乱データ取得に必要とする時間が少ないためである。この方法は、末梢血管画像法には良好に作用し、その理由は、血管の位置が比較的浅く、小さな窓でのバブル画像が、エコー P I V 測定の成功に対して十分な情報を提供できるためである。しかし、心臓の画像化および深い血管の画像化については、必要な視野 (F O V) は比較的大きいため、フレーム率を増加する代替の方法が提唱されるべきである。

【 0 1 1 5 】

ここで、我々は平行ビーム走査の概念をエコー P I V に導入して、フレーム率を改善する。従来の直線アレイに対して、ある数のトランスデューサー要素を順番にファイヤリングして集束超音波ビームを形成し、全 F O V を走査する。平行ビーム走査においては、トランスデューサー要素の幾つかの群を同時にファイヤリングし、幾つかの集束超音波ビームを同時に発生させて比較的小さな F O V を走査し、フレーム率を同時ビーム数の係数だけ改善する。図 5 1 は、4 本の平行集束ビームが大きな F O V を走査するのを示し、これは係数 4 でフレーム率を改善し得る。

【 0 1 1 6 】

付録 A : B モードマイクロバブル画像を改善するためのウィーナーフィルタの設計

典型的な B モードマイクロバブル画像を図 5 A および 9 A に示す。バブル画像は、多数のマイクロバブルからの一連のエコーパルスである R F 信号から再構成される。残念なことは、これらのエコーパルスは、ノイズ効果および近接するバブル間の干渉によりくずされている。

我々の特別設計ウィーナーフィルタの目的は、信号をくずすノイズをフィルタリングして除去することである。一般に、ウィーナーフィルタは周波数ドメインで設計され、ここでは従来の形式をとる：

【 数 8 】

$$G(w) = \frac{H^*(w)P_s(w)}{|H(w)|^2 P_s(w) + P_n(w)} \quad (\text{式 A1})$$

式中、 $H(w)$ は点ひろがり関数 (P S F) のフーリエ変換であり、 $P_s(w)$ および $P_n(w)$ はそれぞれ、信号およびノイズの自動相関のフーリエ変換をとることにより得た、信号およびノイズプロセスのパワースペクトルである。

【 0 1 1 7 】

したがって一般に、元の信号およびノイズのスペクトル特性は既知であることが仮定される。しかし、得られた R F エコー信号においては、信号およびノイズのスペクトル特性を正確に推定することは困難である。したがって、ウィーナーフィルタを以下の形式で設計する：

【 数 9 】

$$G(w) = \frac{H^*(w)}{|H(w)|^2 + \sigma} \quad (\text{式 A2})$$

10

20

30

40

50

式中、 ϵ は、周波数に依存しない信号 - ノイズ係数である。

ウィーナーフィルタリングは一般に、多くの反射物体を有する B モード画像の再構成には用いられないが、エコー P I V 画像における利点は、マイクロバブル画像が類似の特性を有する多くのバブルを含むこと、すなわち、バブルからのエコーパルスが似ていることである。

P S F を、ノイズ効果およびバブル間の干渉を最大限度低減させるように、非常に低いマイクロバブル濃度を有する定常流からエコーパルスを推定することにより近似した。エコーパルスおよびそのスペクトルを図 5 2 に示す。図 5 2 は、B モードマイクロバブル画像からの P S F の推定を示す：本発明の態様により、図 5 2 A はマイクロバブル画像を示す；図 5 2 B は、図 5 2 A の丸で囲んだバブルからのエコーパルスを示す；図 5 2 C は、図 5 2 B のエコーパルスのスペクトルを示す。

この方法により、式 A 2 から近似 ウィーナーフィルタを得る；これは、信号 - ノイズ係数（エコー P I V 画像に対しては典型的には 1 ~ 1 0 0 の間）に依存する。

【 0 1 1 8 】

付録 B : ベクトル場を改善するためのフィルタの設計

グローバルフィルタ

実際の流れ場については、一般に、近接する速度ベクトル間の速度差は次のある閾値 thresh より小さいと仮定でき、

【 数 1 0 】

$$|U(i, j) - U_{\text{avg}}| > \epsilon_{\text{thresh}} \quad (\text{式 B1})$$

式中、 $U(i, j)$ は各位置 (i, j) における速度であり、 U_{avg} は、流れ場内の全ベクトルの平均値であり、 $\text{thresh} = C_g \cdot U_{\text{std}}$ であって、ここで C_g は定数（ユーザーが割り当てる）、および U_{std} は流れ場内のベクトル値の標準偏差である。

【 0 1 1 9 】

ベクトルは、その値 $U(i, j)$ が式 B 1 の要件を満たす場合に、異常値と識別される。したがって、グローバルフィルタは、範囲 $[U_{\text{avg}} - C \cdot U_{\text{std}}, U_{\text{avg}} + C \cdot U_{\text{std}}]$ を超えて位置する全ての不可能なデータを除去するための、物理的限界値を適用する。定数 C_g は速度分布および相互相関の質に依存し、推奨される値を表 B 1 に挙げる。

【 表 2 】

表B1: 異なる種類のフィルタについての閾値

フィルタ種類	閾値	一般の値の範囲*
グローバルフィルタ	C_g	2~3
ローカルフィルタ	C_l	1.5~3
SNF	ϵ_{SNF}	1.1~1.3

注* : グローバルフィルタおよびローカルフィルタについては、閾値が小さいほど、より多くのベクトルが異常値として識別される； SNFについては、値が大きいほど、より多くのベクトルが検出される。

定数 C の値を割り当てるのに加えて、上限および下限もまた、 $u - v$ ベクトルマップ上に 4 つの点（速度の u および v 成分に対する限界値）を選択することにより、手動で決定することができる。この方法は、幾つかの流れの情報が先駆的に既知である場合に、例えば、 u および v または v 成分がある領域において正または負の値のみを有する場合に、より良好に働く。

【 0 1 2 0 】

ローカルフィルタ

ローカルフィルタは、グローバルフィルタでは検出できなかったが（すなわち、これらの値は可能性のある範囲に存在する）、幾つかの正しいベクトルに囲まれた誤ったベクトルを検出することを目的とする。典型的に、8 個の最も近いベクトルを有する 3×3 ピク

10

20

30

40

50

セル近傍、または 24 個の隣接物を有する 5×5 ピクセルを選択する。速度ベクトルは、次の条件が満たされれば誤りと判定され、棄却される：

【数 1 1】

$$|U(i, j) - U_n| > \varepsilon_{n, \text{thresh}} \quad (\text{B2})$$

式中、 n はベクトル場での n 番目のユニットを表し、 $U(i, j)$ はユニット内の位置 (i, j) において検出されたベクトルの値であり、 U_n は、ベクトル (i, j) の周辺ベクトルの平均値または中央値であり、そして $\varepsilon_{n, \text{thresh}}$ は n 番目のユニットについての閾値であって、 $\varepsilon_{n, \text{thresh}} = C_1 \cdot U_{n, \text{std}}$ で定義され、この式中 C_1 は、ユーザーにより選択される定数であり（推奨値範囲については表 B 1 参照）、 $U_{n, \text{std}}$ は隣接ベクトルの標準偏差である。典型的に、 U_n の定義に依存して、ローカルフィルタは 2 つの種類を有する：ローカル平均フィルタと、ローカル中央フィルタである。

10

【0 1 2 1】

信号対ノイズフィルタ

ほとんどの場合、グローバルフィルタおよびローカルフィルタはベクトル場の全ての誤ったベクトルを検出することはできず、例えば、幾つかの異常値が一緒になった領域がある場合にそうである。このために、信号対ノイズフィルタ (SNF) を設計して、ノイズまたは粒子の誤照合による不良な相互相関から生じた、これらの誤ったベクトルの群を、特別に検出する。ベクトルは、次の基準が満たされれば、異常値として再分類される：

20

【数 1 2】

$$C_{\text{peak}} / C'_{\text{peak}} < \varepsilon_{\text{SNF}} \quad (\text{B3})$$

式中、 C_{peak} は相互相関マップにおけるピーク値であり、これから粒子の動きの変位が決定され、および C'_{peak} は最も高いピーク領域を除いた領域のピーク値であり (C_{peak} に近い小さな領域、検査窓サイズにより典型的には $4 \times 4 \sim 6 \times 6$ ピクセル)、 ε_{SNF} は閾値であり、一般の値の範囲は表 B 1 に挙げられている。

【0 1 2 2】

事実、相互相関の質が相互相関マップのピーク値とピークプロファイル形状の両方に関連するという事実を考慮すると、SNF を次のように定義することもできる：

30

【数 1 3】

$$C_{\text{peak}} / (C'_{\text{peak}} \cdot R_{\text{area}}) > \varepsilon_{\text{SNF}} \quad (\text{B4})$$

式中、 C_{peak} および C'_{peak} は式 (B3) におけるものと同じであり、 R_{area} は、相互相関値がピーク値の半分より高いピクセルエリアの、相互相関マップにおける全ピクセルエリアに対する比率である。

40

本発明の特徴を説明する目的で代表的な態様および詳細を示したが、当業者は、本明細書に具体的または明示的に識別されているかどうかに関わらず、これらの代表的態様に対して、本技術開示の中心部となる教示または範囲から逸脱することなく、種々の修正を行えることを容易に理解する。したがって、かかる修正の全ては、本クレームの範囲内に含めることが意図される。一般に用いられる節「～のステップを含む」を本明細書中の方法クレームにおいて用いるであろうが、出願人は、その革新に対する権利を過度に制限するような様式で、35 U.S.C. § 112 ¶ 6 を行使することを意図しない。さらに、本明細書に提出される任意のクレームにおいて、用いられているかまたは後に存在が見出される全ての方法プラス機能条項は、列挙された機能を実施するとして本明細書に記載された少なくとも全ての構造、および構造的均等物のみでなく、均等な構造をも包含することを意図する。

【0 1 2 3】

本発明の要素またはその好ましい態様を導入する場合に、冠詞「1つの (a)」、「1つの (an)」、「その (the)」および「前記の (said)」は、1 または 2 以上の要素が存在することを意味することを意図する。用語「含む (comprising)」、「含む (including)

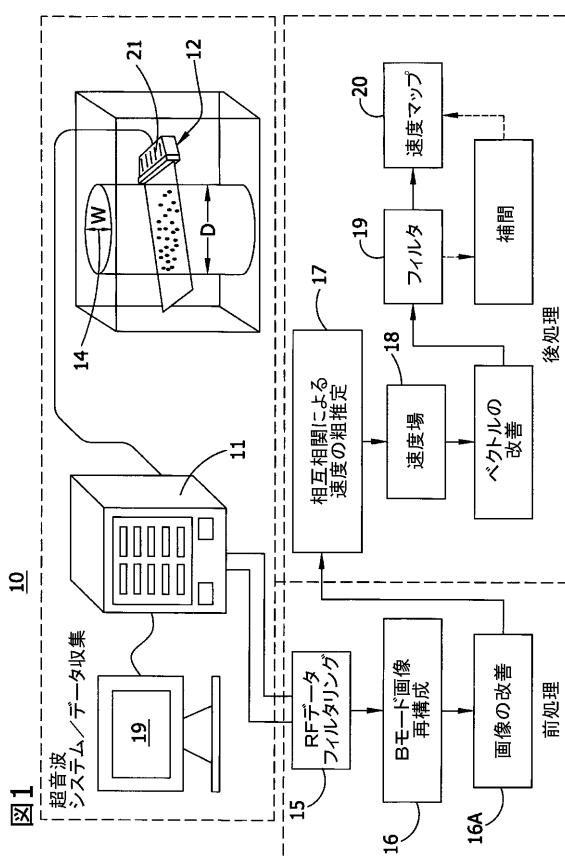
50

」および「有する (having) 」は、包含的であることを意図し、リストされた要素以外にも追加の要素が存在してもよいことを意味する。

上記を考慮して、本発明の幾つかの目的が達成され他の有利な結果が得られることが理解される。

上記の構造、製品および方法に対して、本発明の範囲から逸脱することなく種々の変更が行えるため、上の記載に含まれ付属の図面に示される全ての事柄は、説明目的であり、限定的ではないと解釈される。

【図1】



【図2】

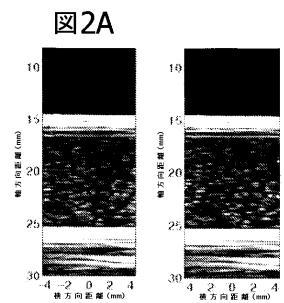


図2B

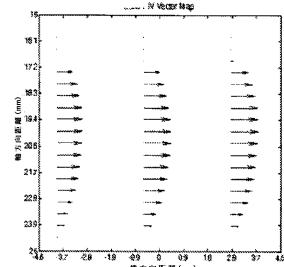
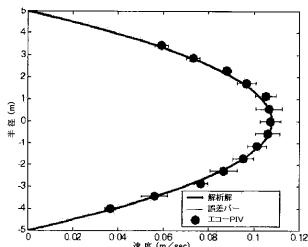


FIG. 2C



【図3】

図3A

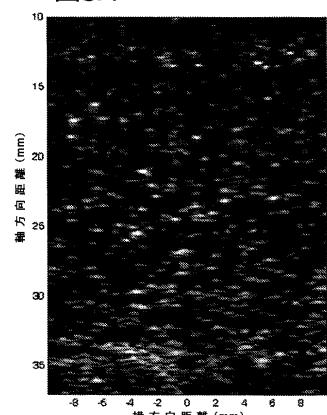
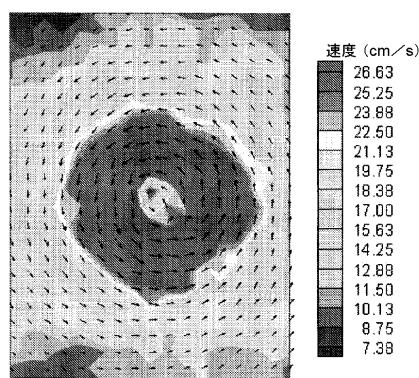


図3B



【図4】

【図4】

図4A

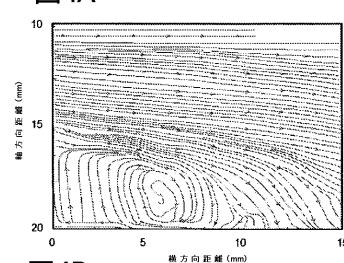


図4B

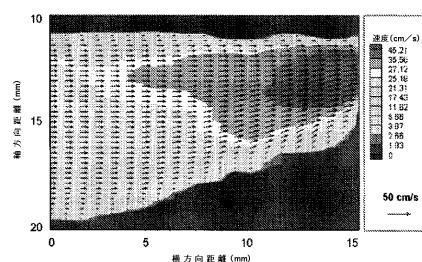
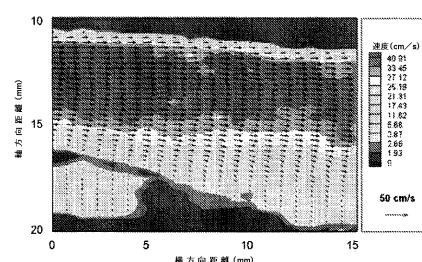


図4C



【図5】

図5A

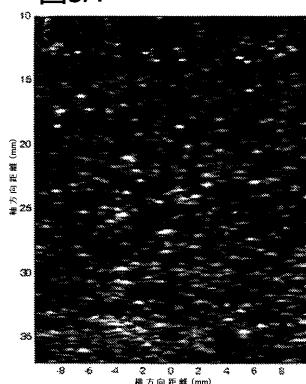
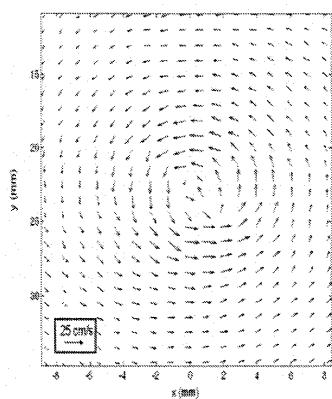
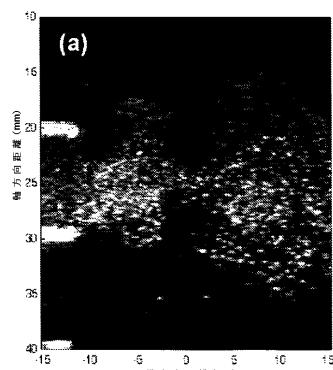


図5B



【図6】

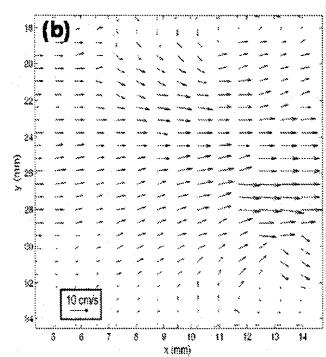
図6A



(a)

【図 6 B】

図6B



【図 7】

図7A

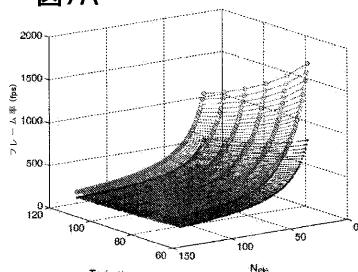


図7B

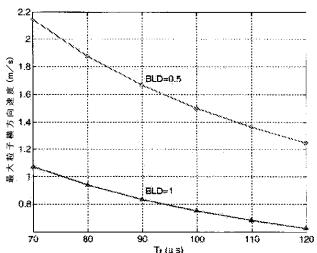
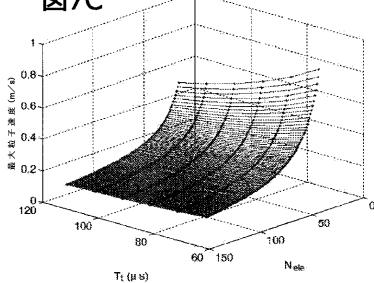
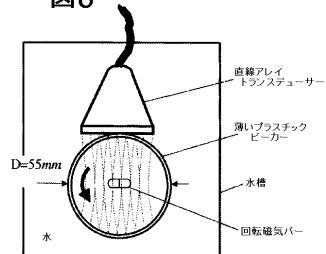


図7C



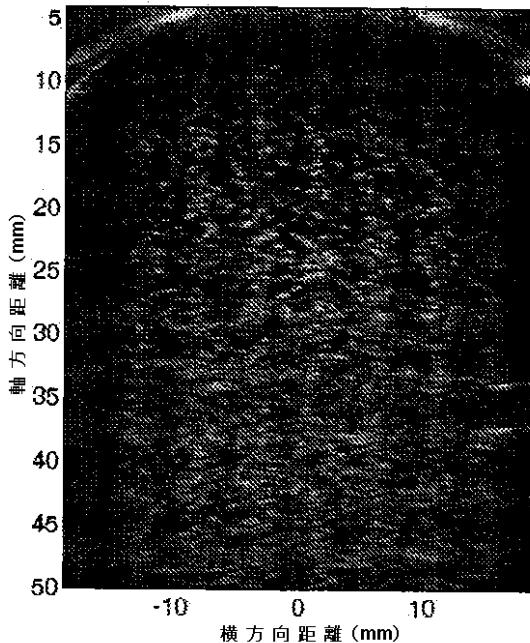
【図 8】

図8



【図 9 A】

図9A

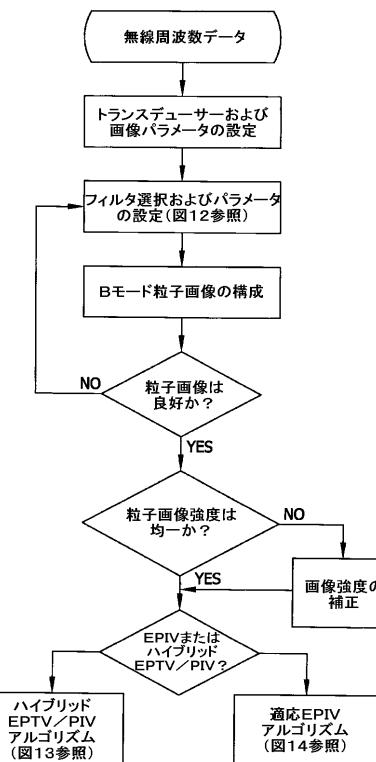
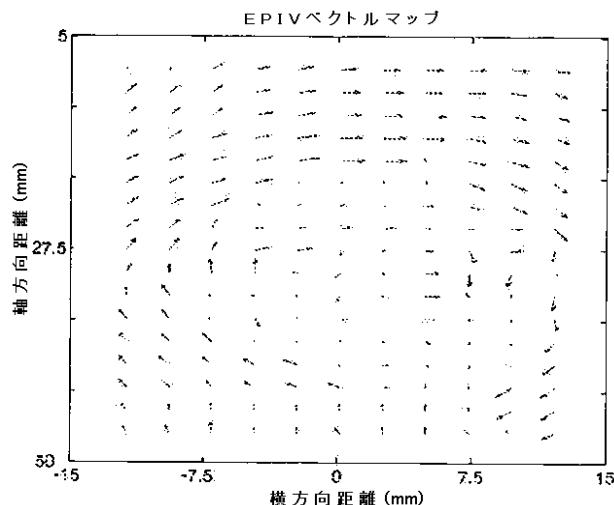


【 図 9 B 】

【 図 1 1 】

図 11

义9B



【 図 1 2 】

【 図 1 3 】

図12

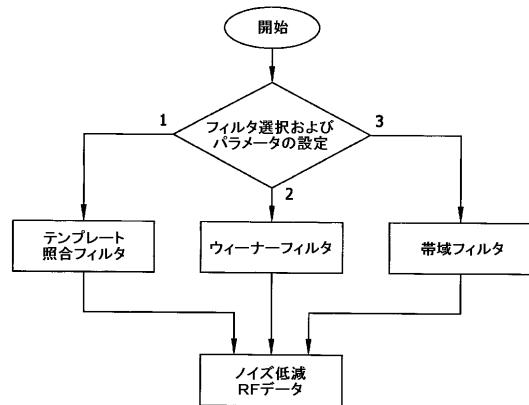
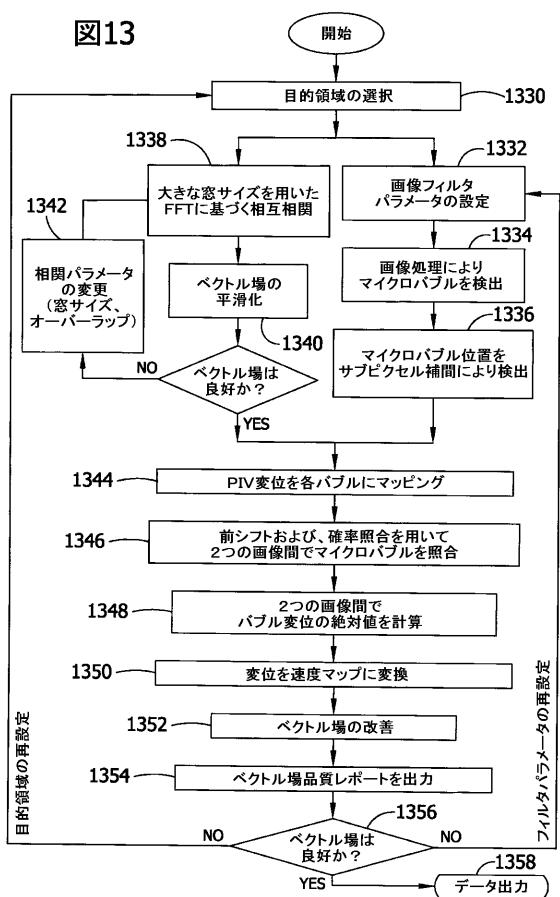
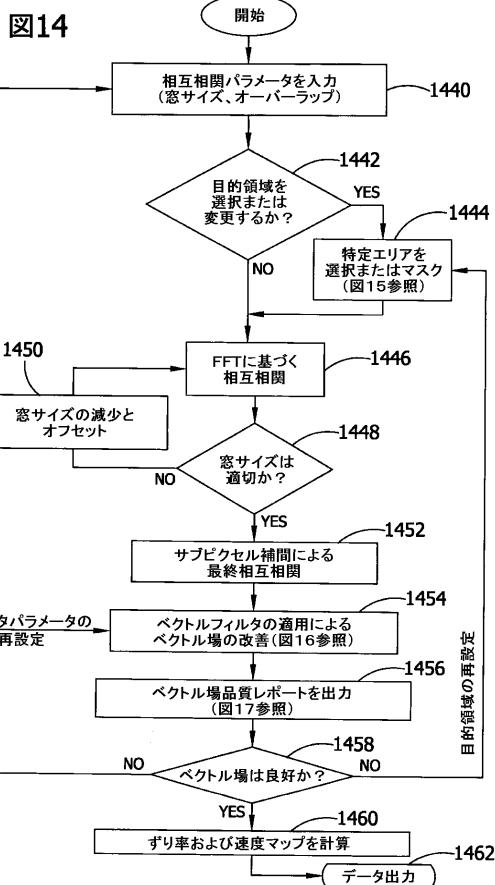


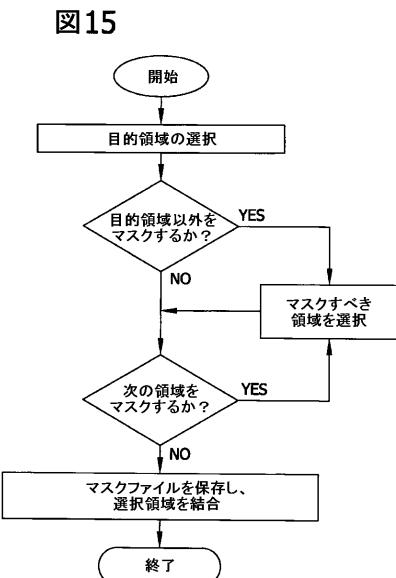
图13



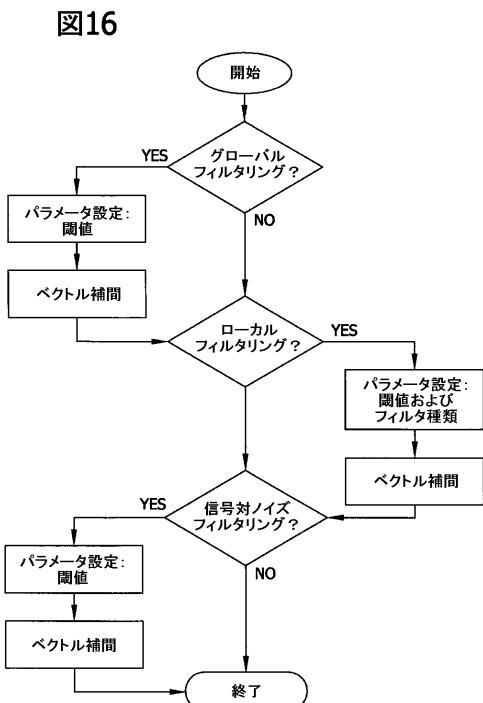
【図14】



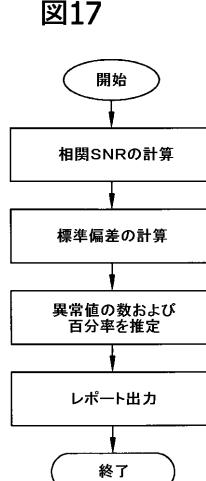
【図15】



【図16】

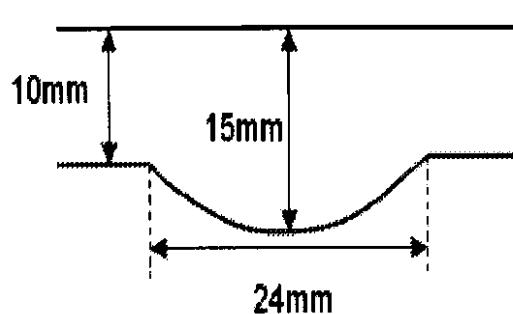


【図17】



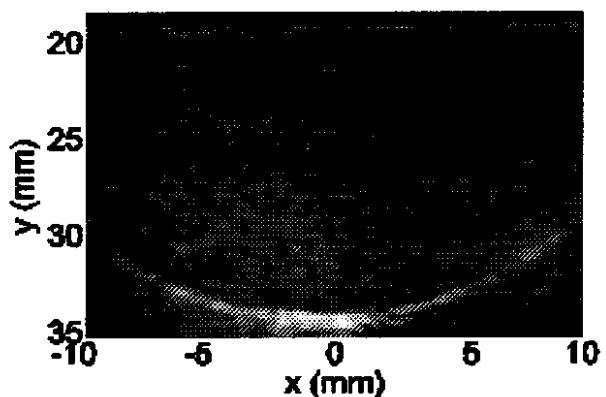
【図 19 A】

図19A



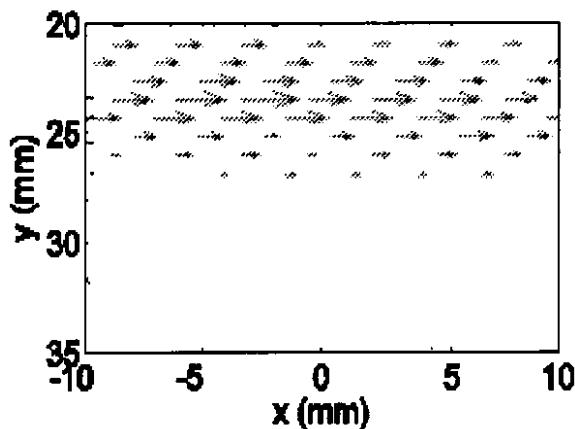
【図 19 B】

図19B

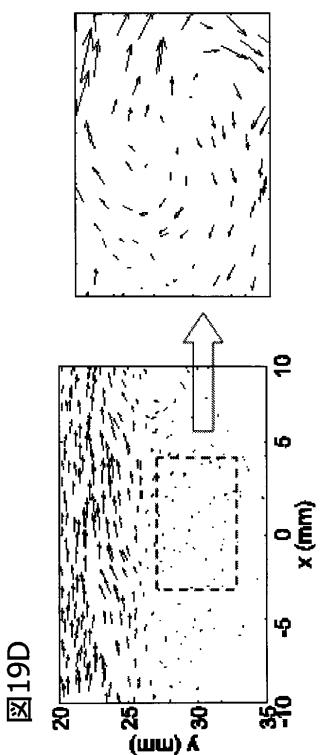


【図 19 C】

図19C



【図 19 D】



【図 2 1】

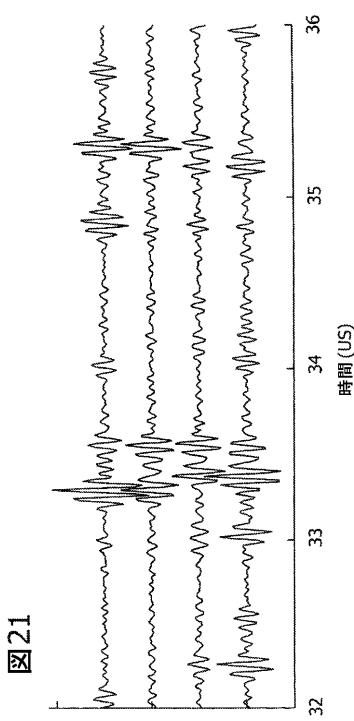


図21

【図 2 2】

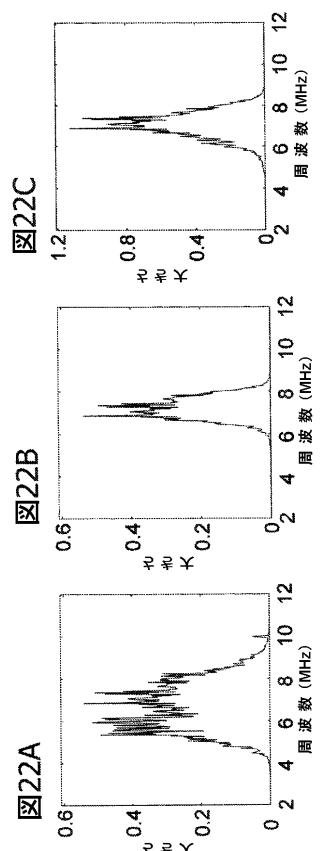


図22C

図22B

図22A

【図 2 3】

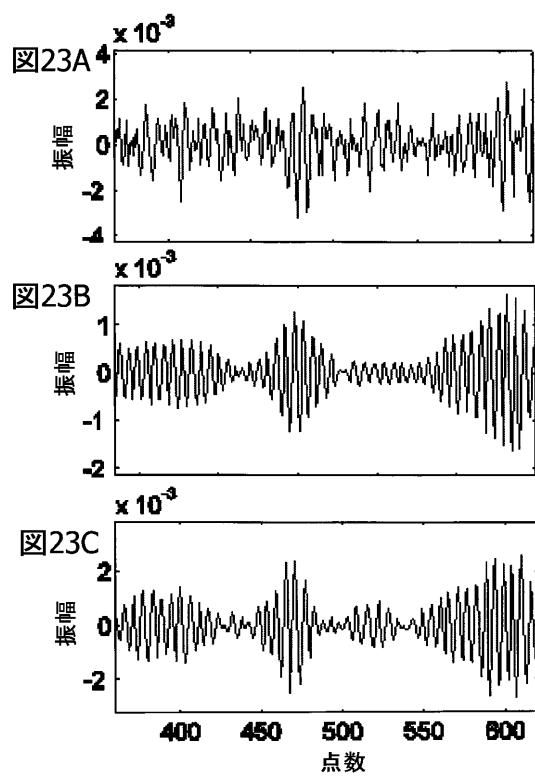


図23

【図 2 5】

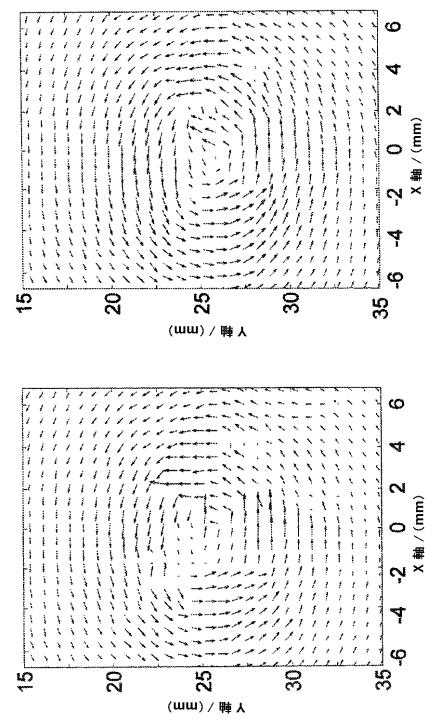
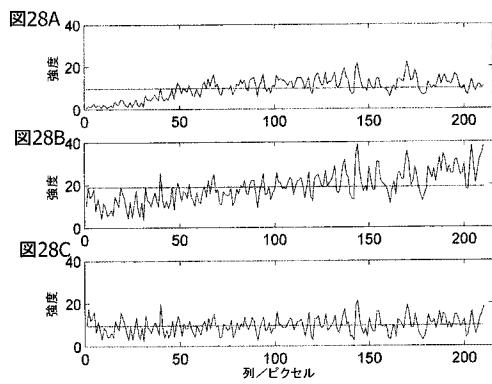


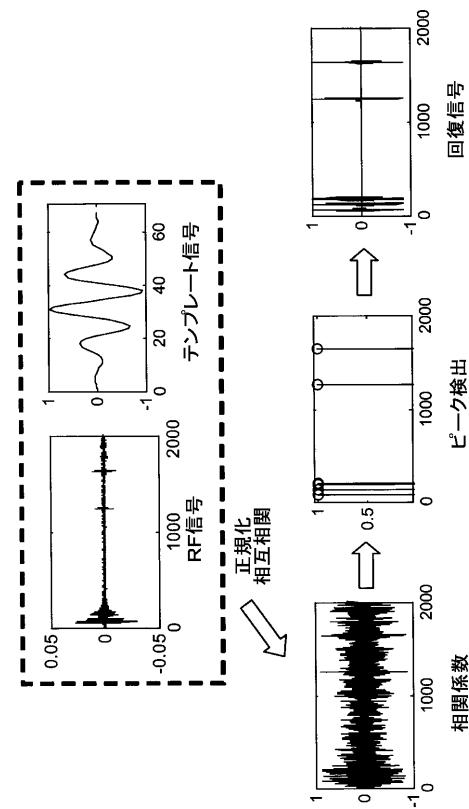
図25A

図25B

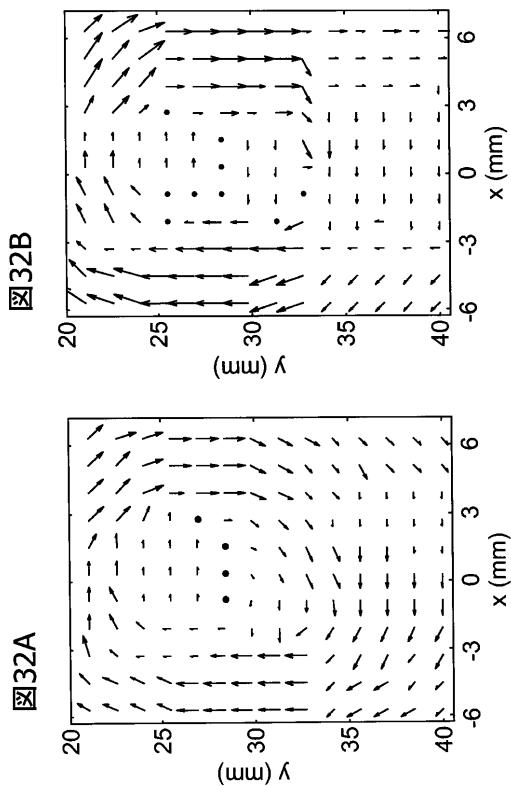
【図28】



【図29】



【図32】



【図34】

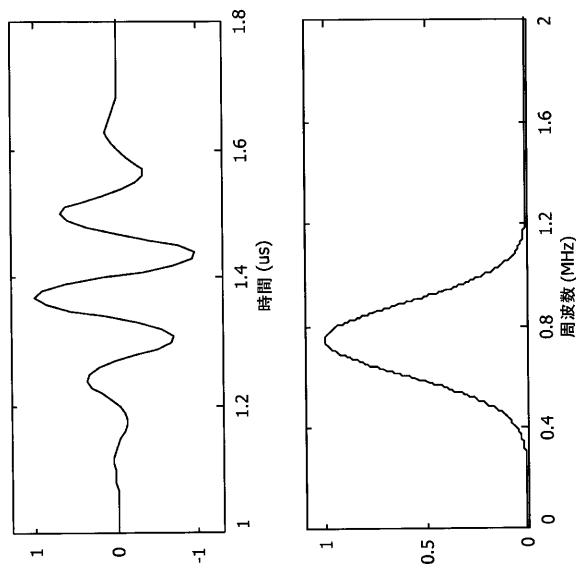


図34A

図34B

【図35】

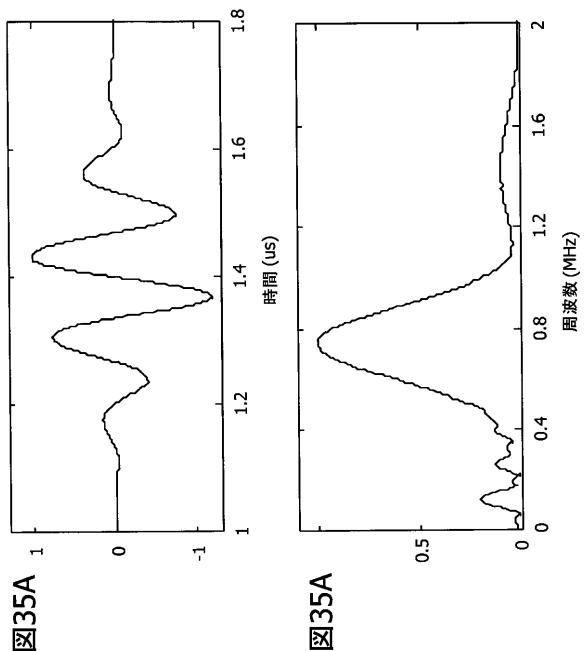


図35A

図35B

【図36】

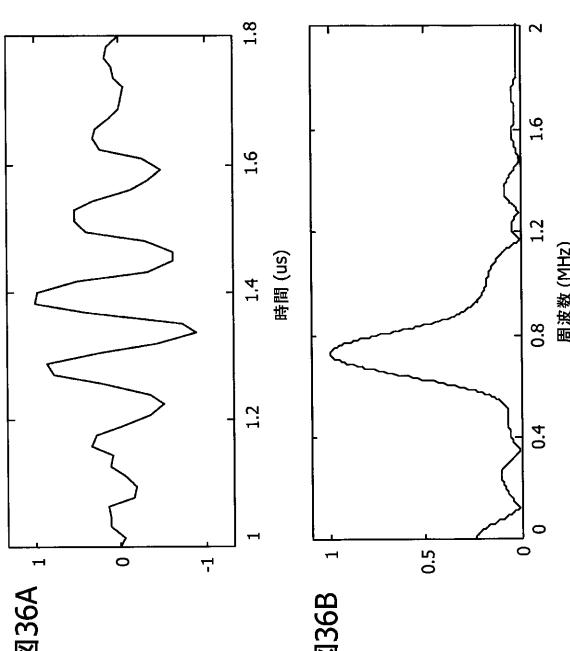


図36A

図36B

【図38】

図38A

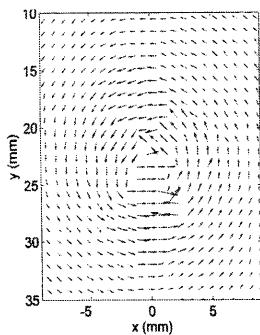


図38B

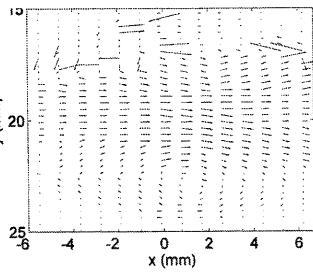


図38C

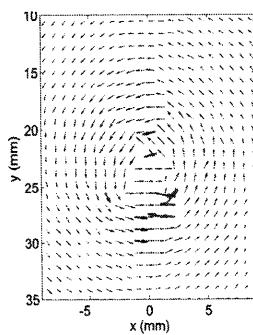
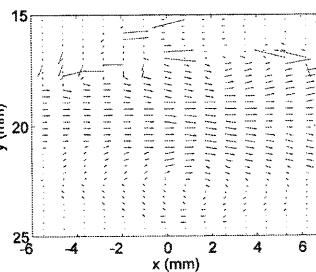


図38D



【図39】

図39C

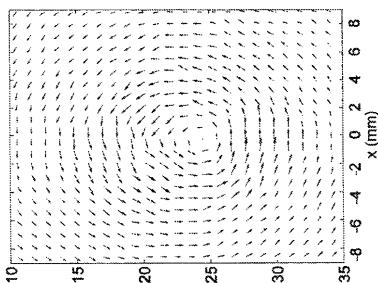


図39B

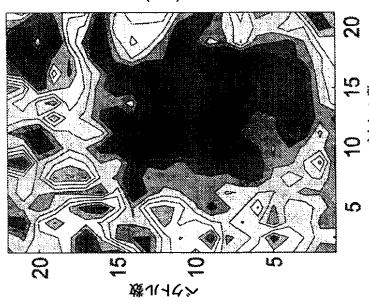
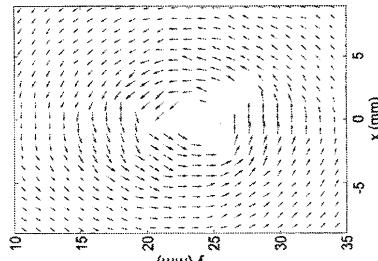
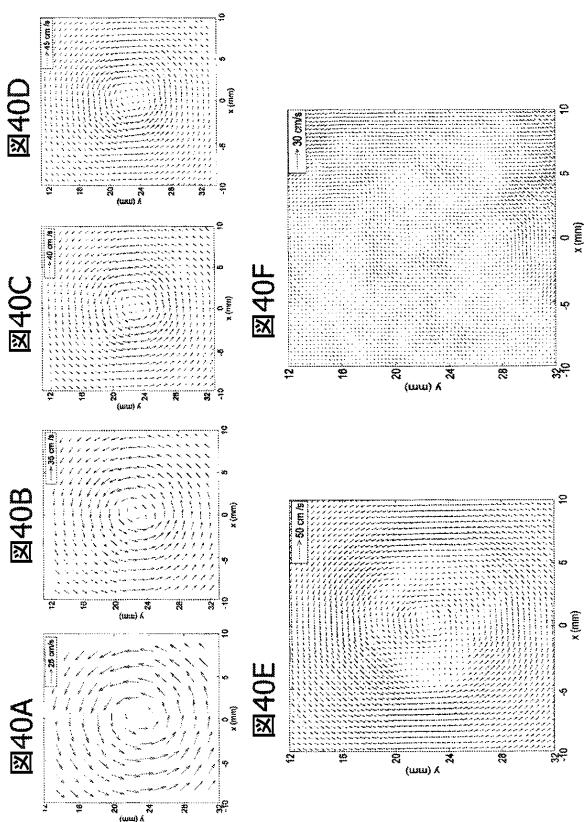


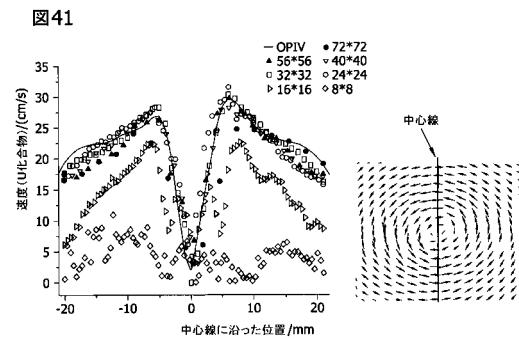
図39A



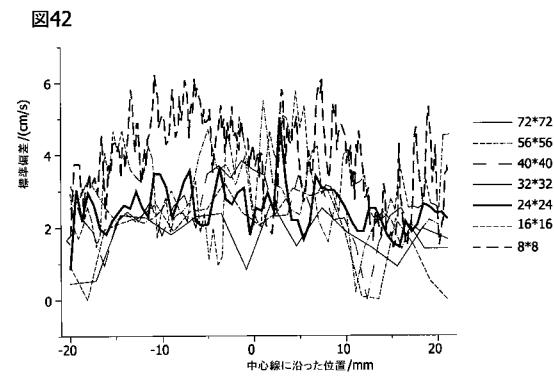
【図40】



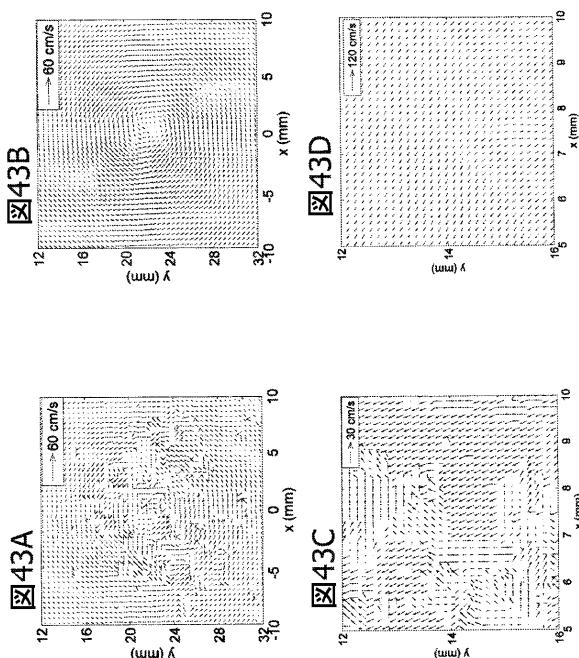
【図41】



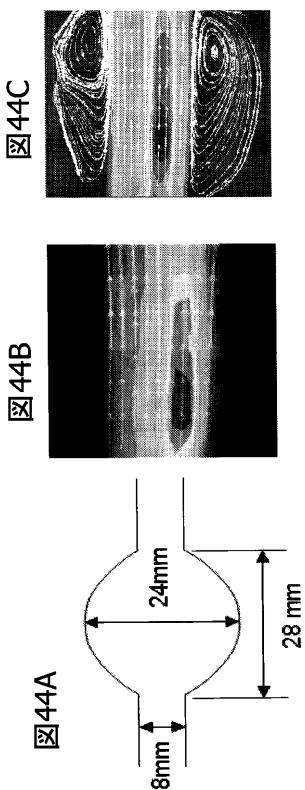
【図42】



【図43】



【図44】



【図 45】

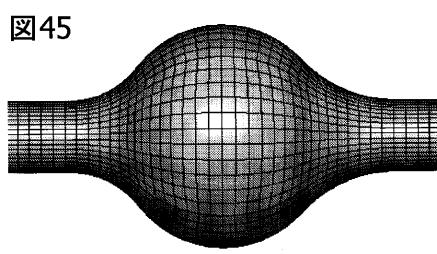


図45

【図 46】

図46A

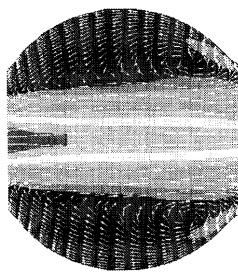


図46B

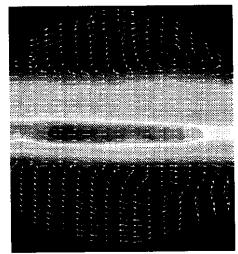


図46C

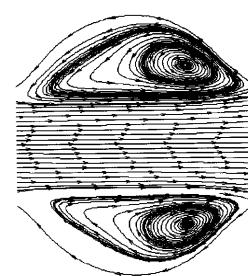
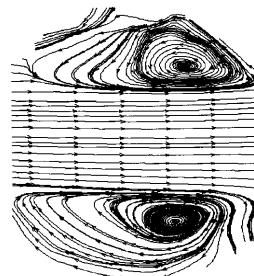


図46D



【図 47】

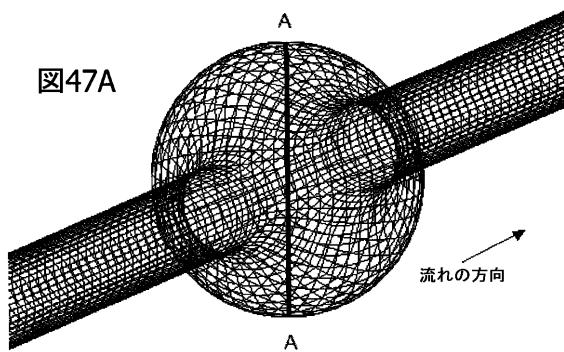
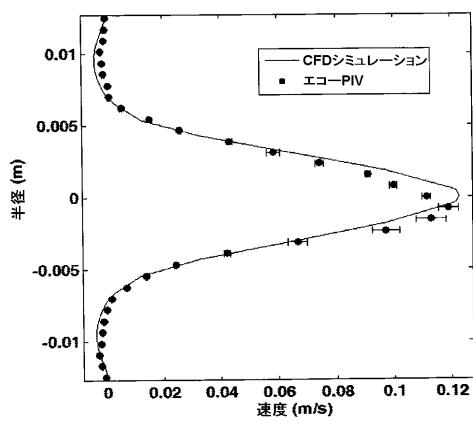


図47A

図47B



【図 48】

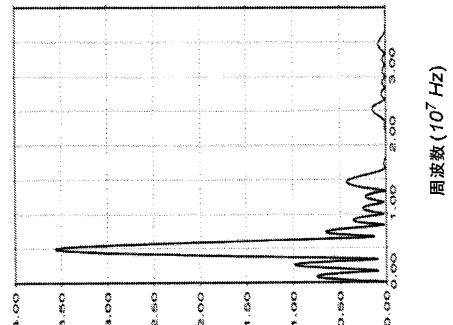


図48

電圧 (V)

【図 49】

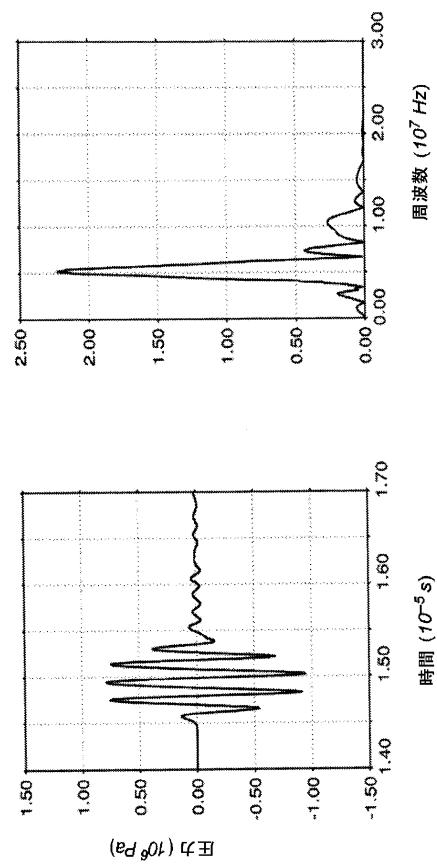


図49

【図 50】

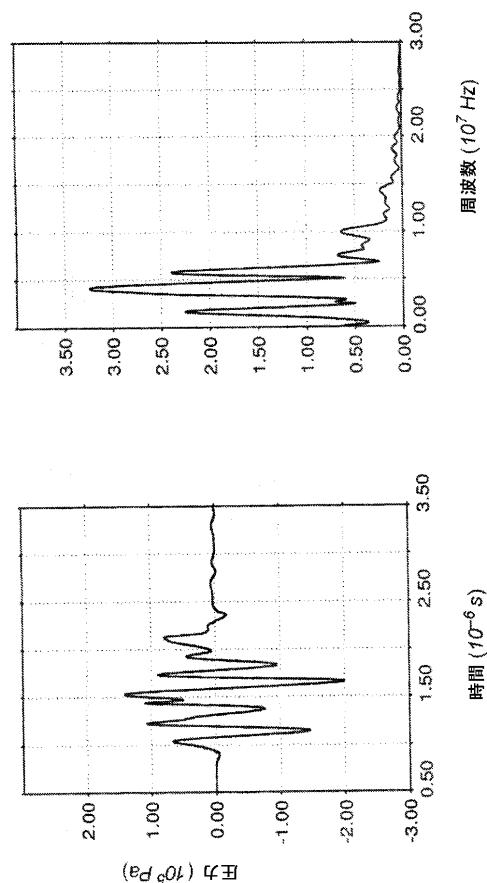


図50

【図 51】

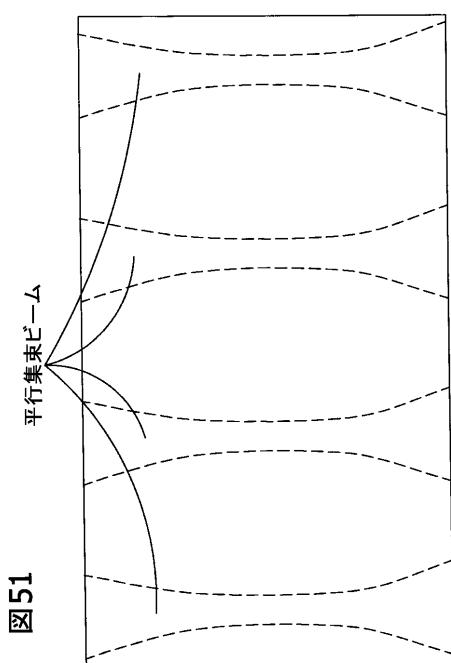


図51

【図 52】

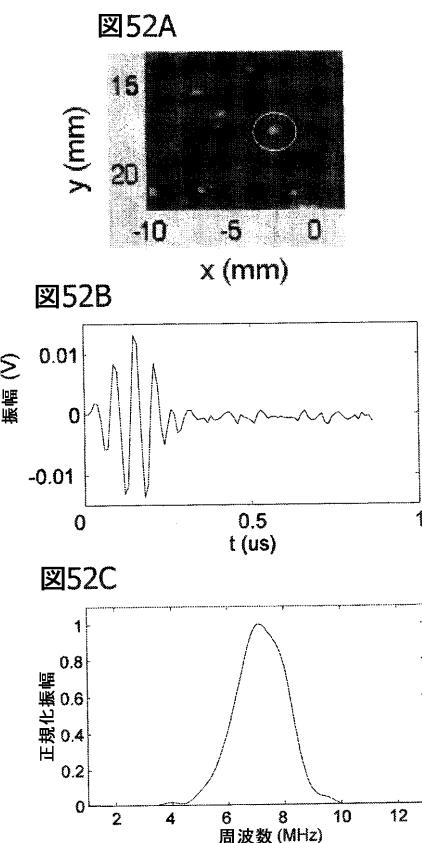


図52A

図52B

図52C

【図 10】

図 10A

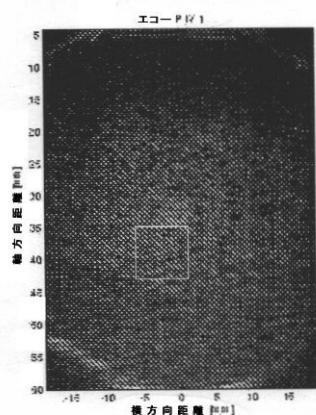


図 10B

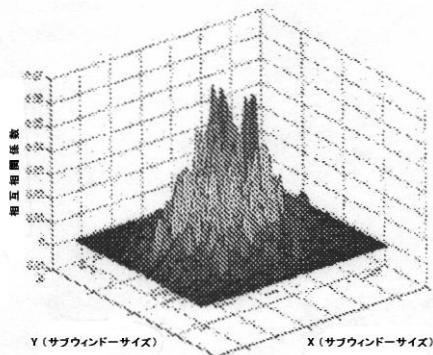


図 10C



図 10D

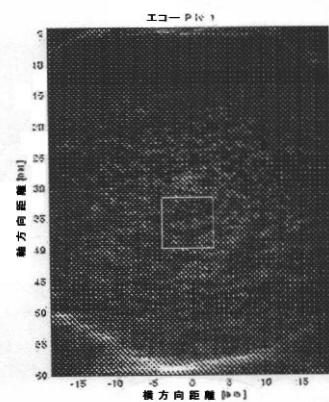


図 10E

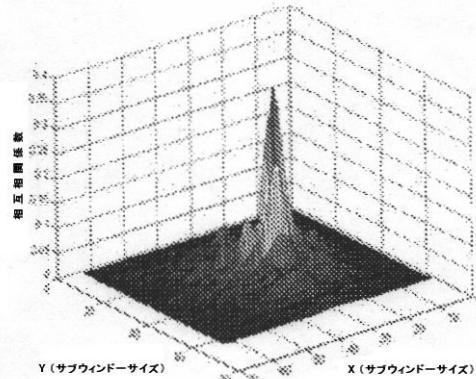


図 10F



図 10G



図 10H

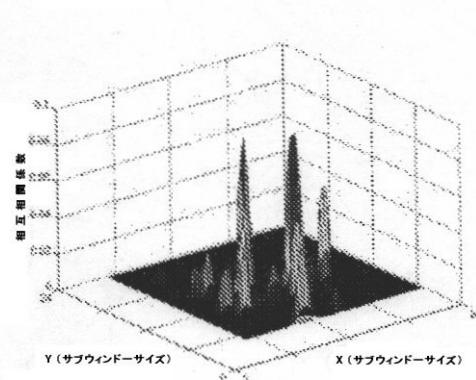


図 10I



【図18】

図18A

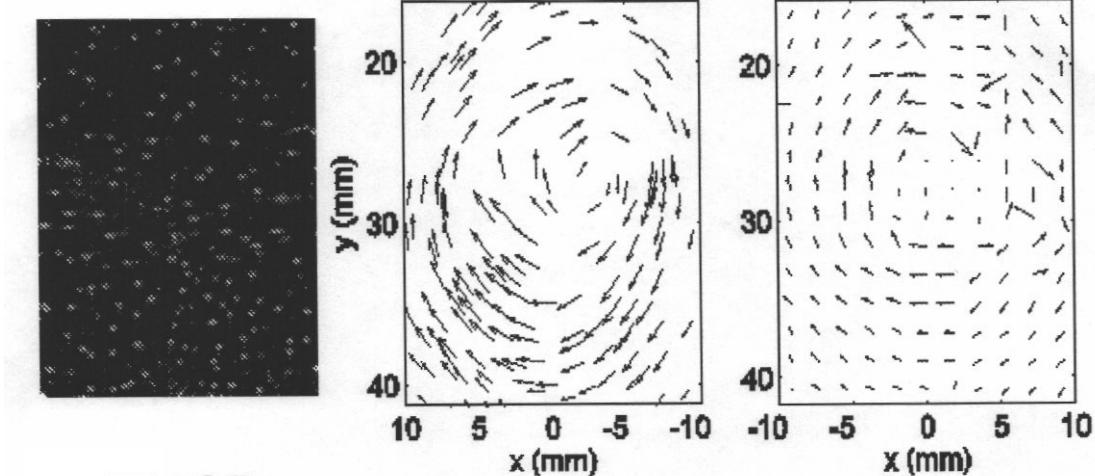


図18B

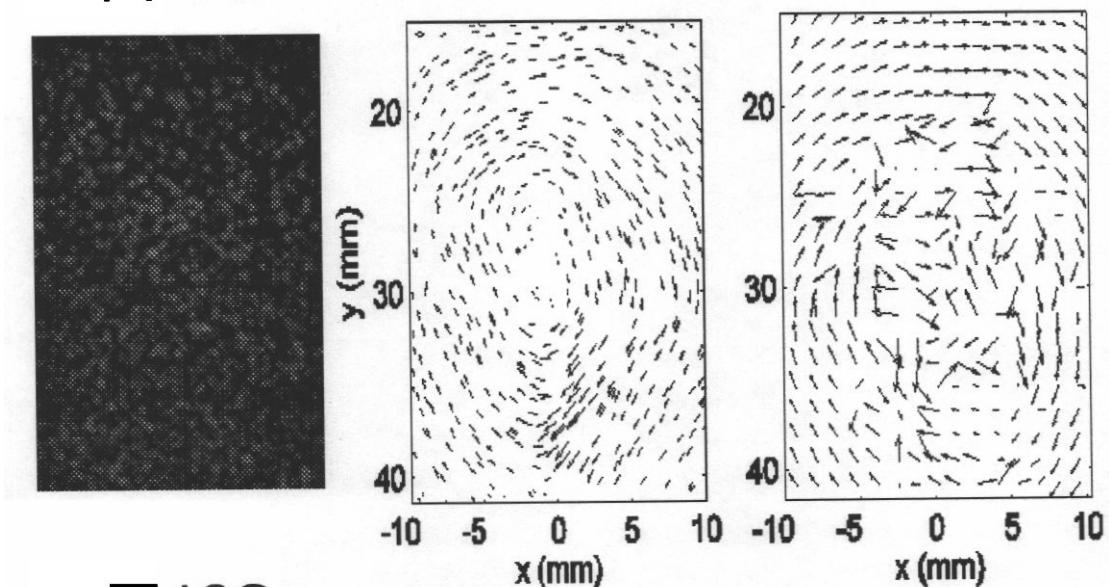
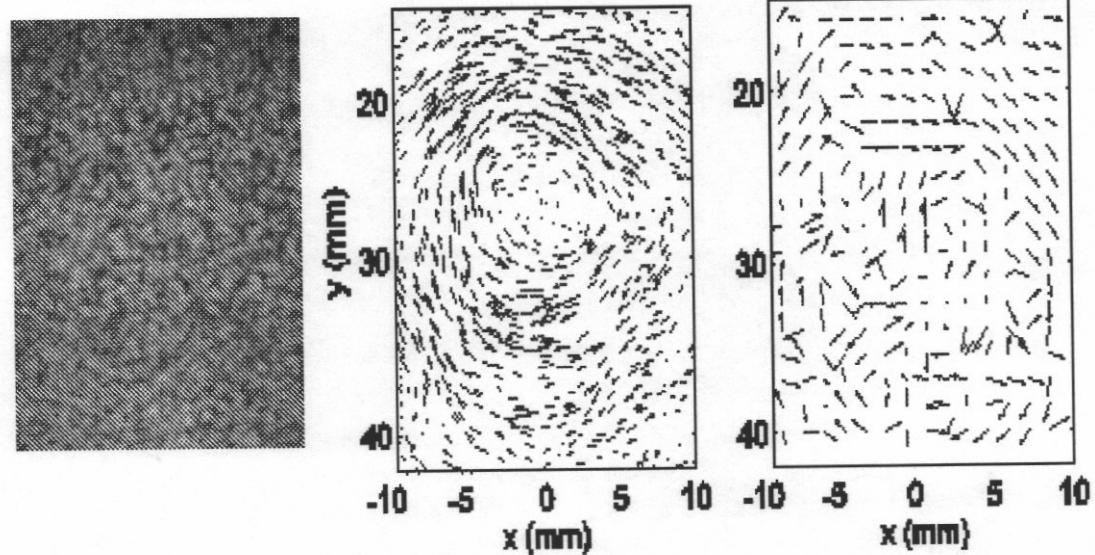
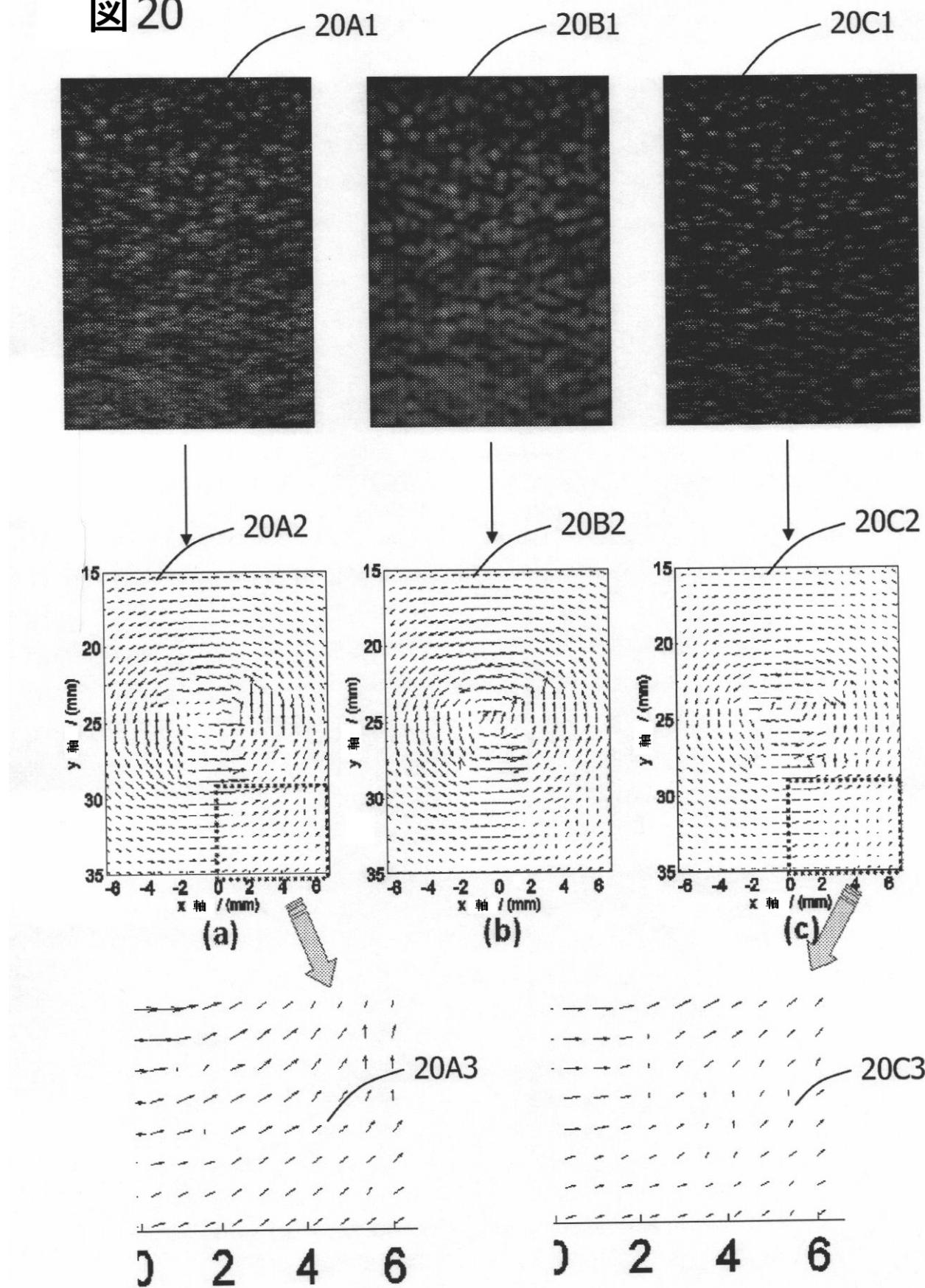


図18C



【図 20】

図 20



【図24】

図24A

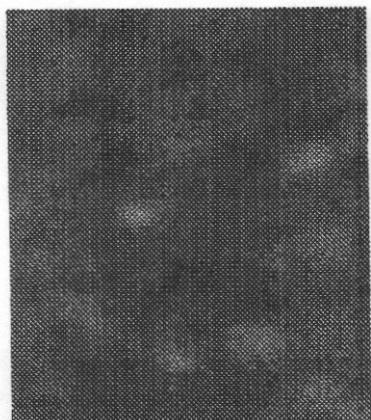


図24B

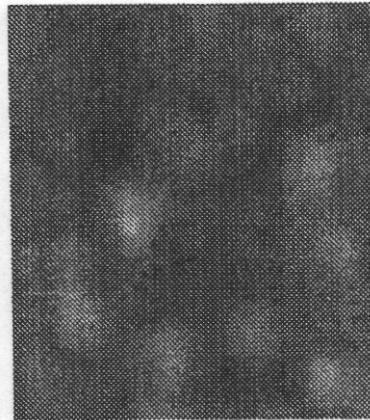
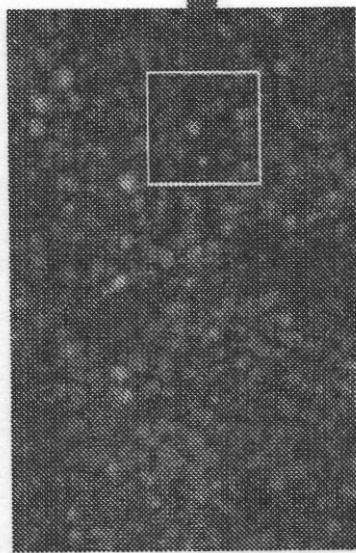
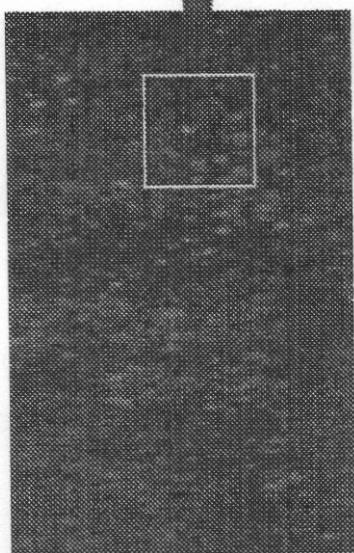
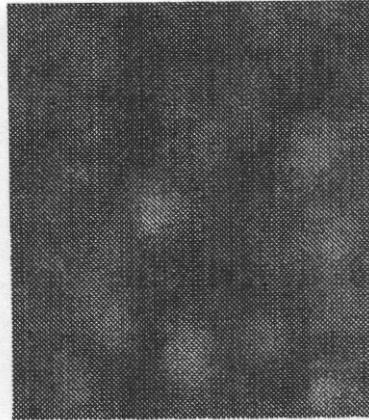


図24C



【図 26】

図26A

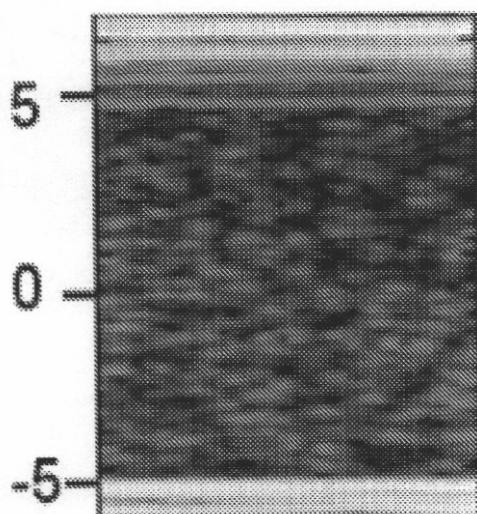


図26B

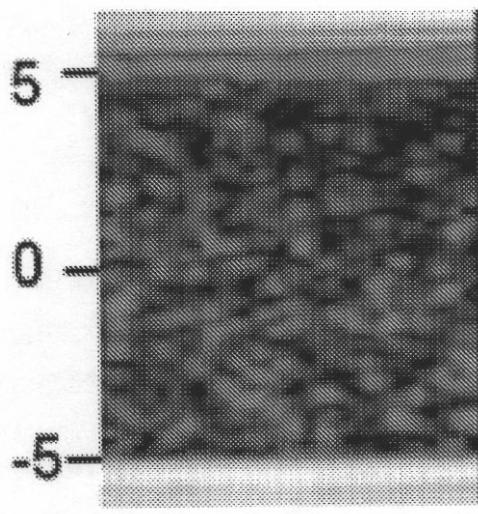


図26C

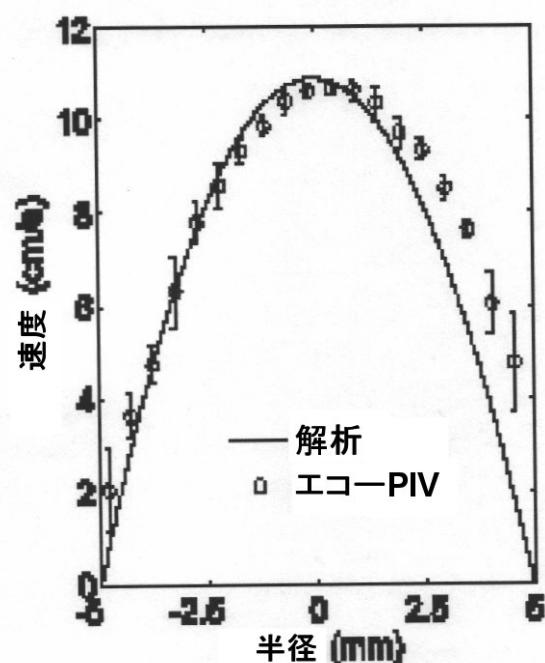
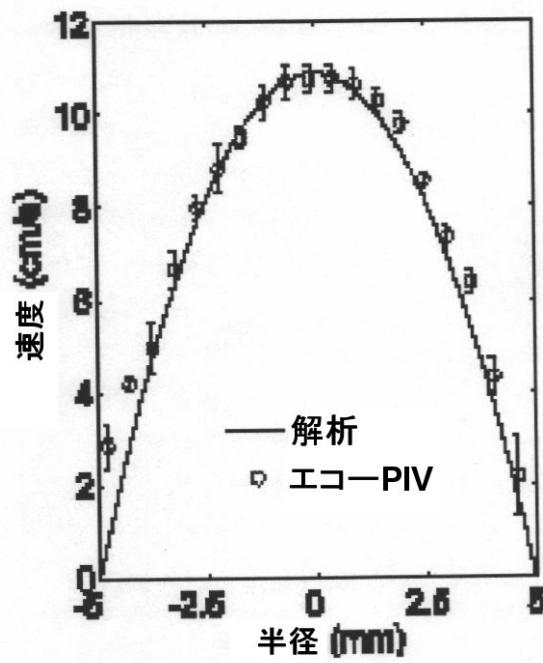


図26D



【図 27】

図27A

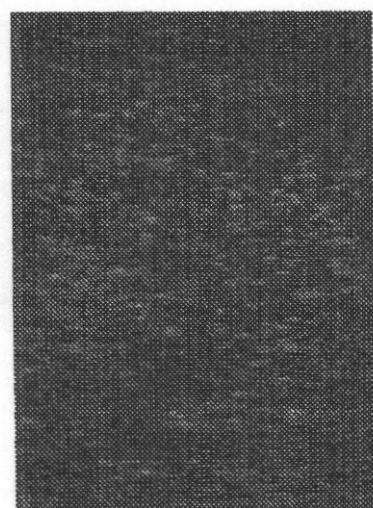


図27B

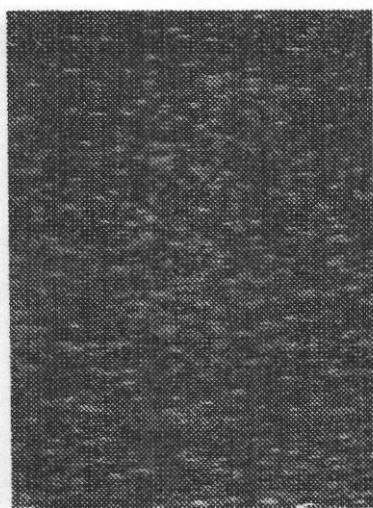


図27C

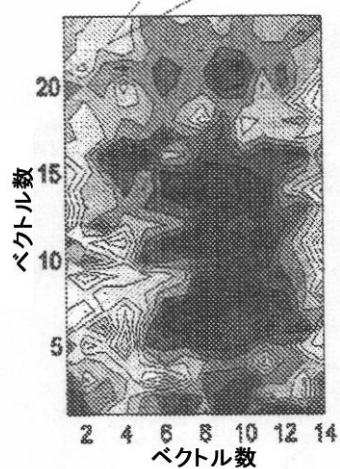
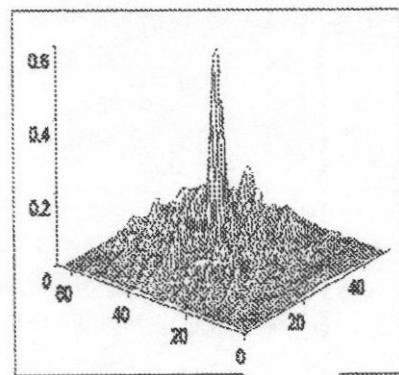
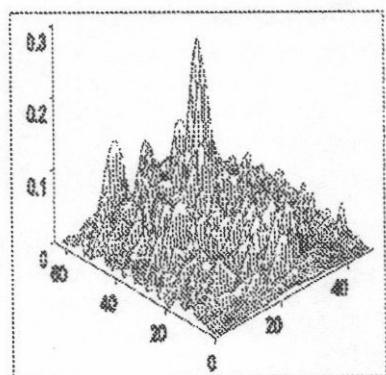
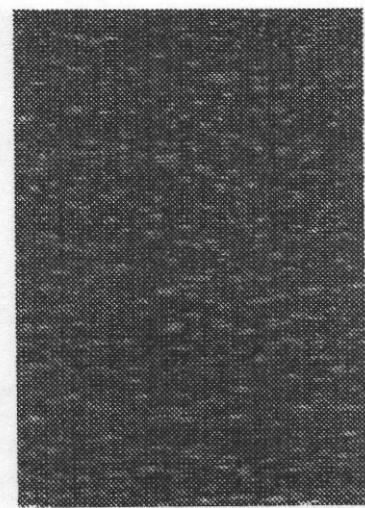


図27D

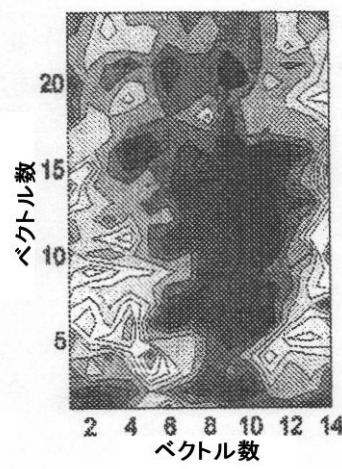


図27E

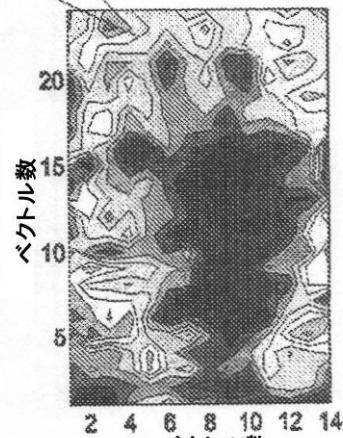


図27F

【図 30】

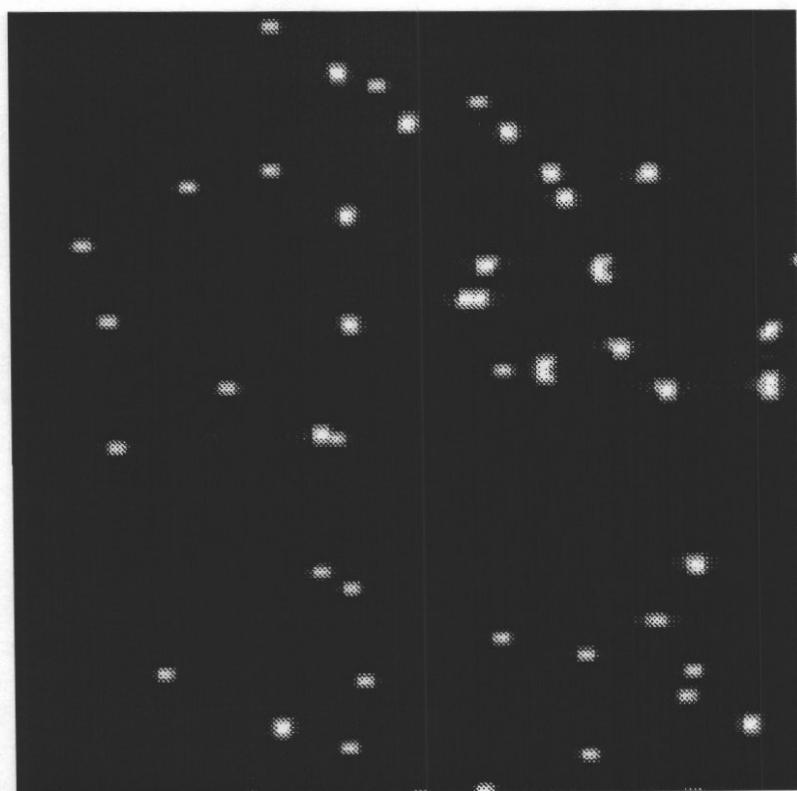


図30B

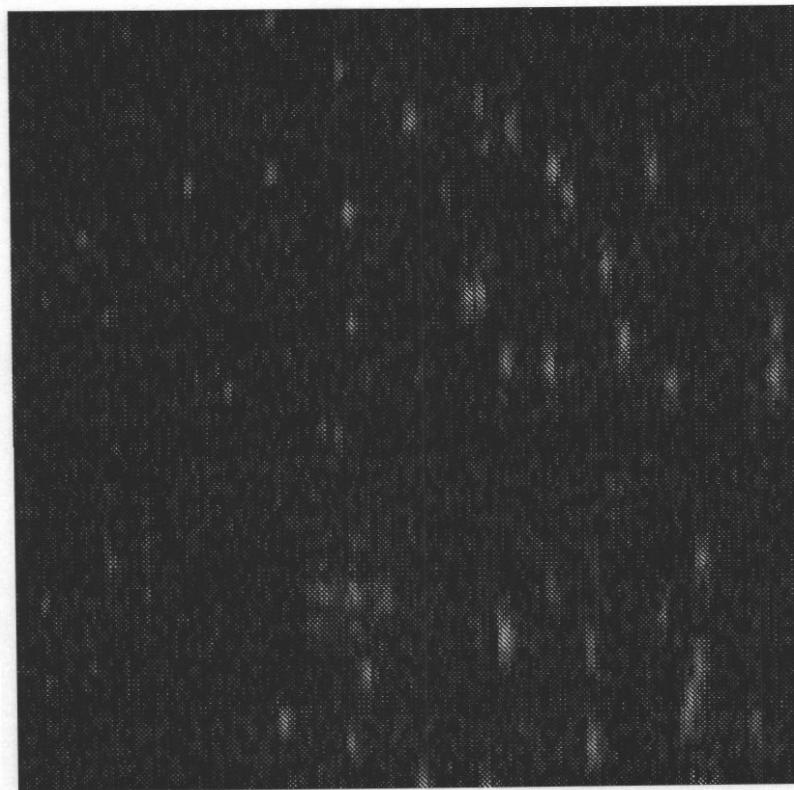
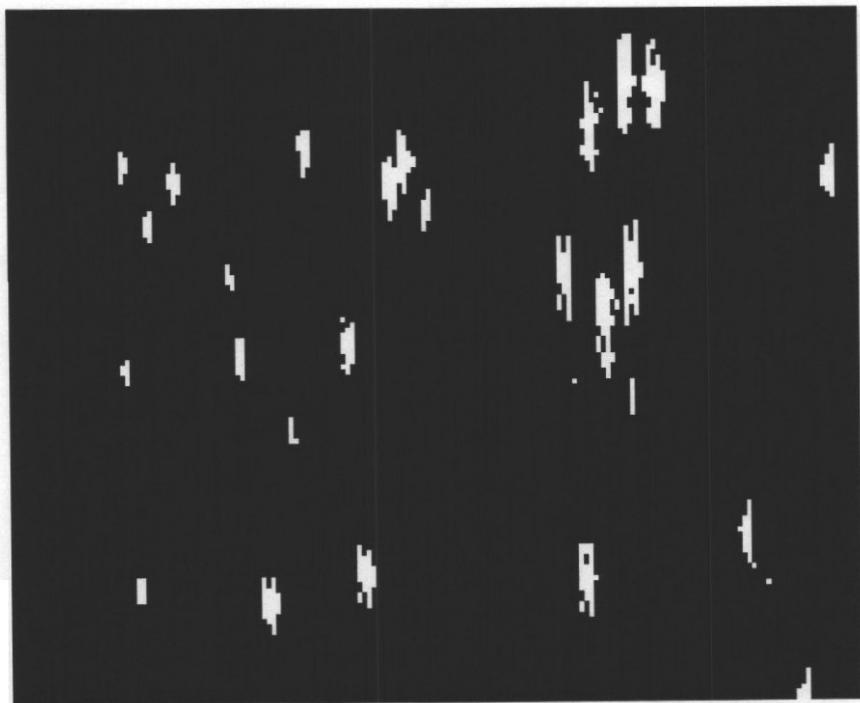
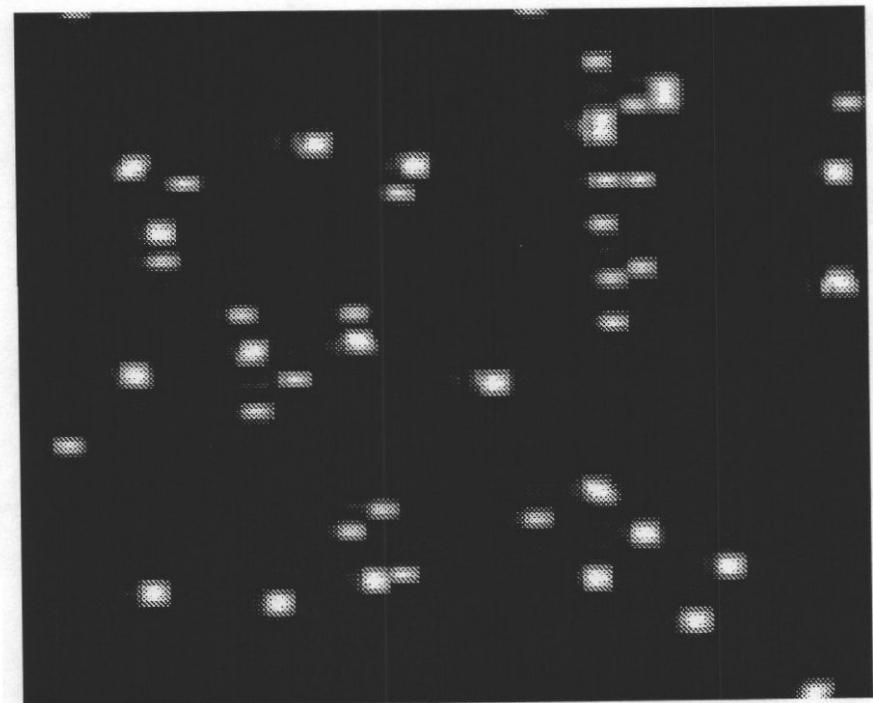


図30A

【図31】

図31A
図31B

【図 3 3】

図33A

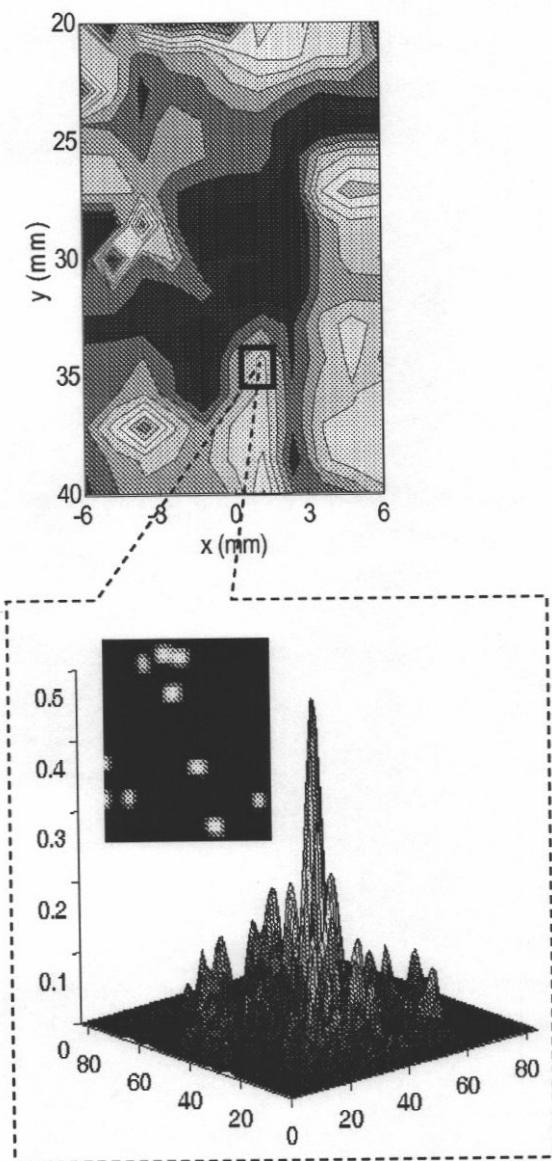
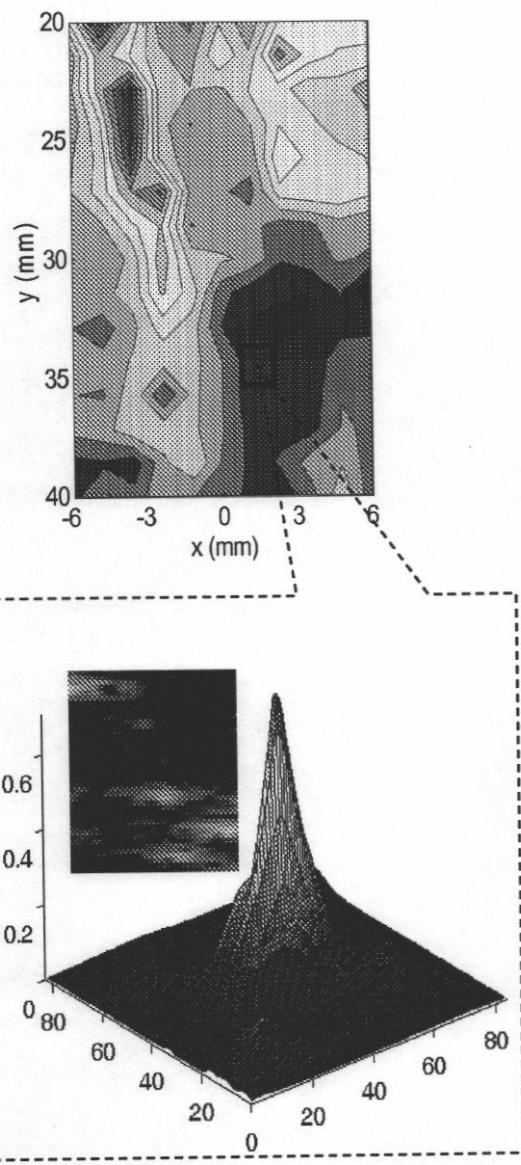


図33B



【図 37】

図 37C

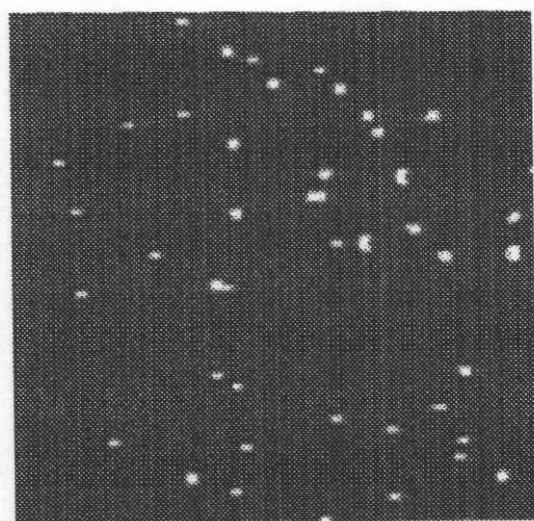


図 37B

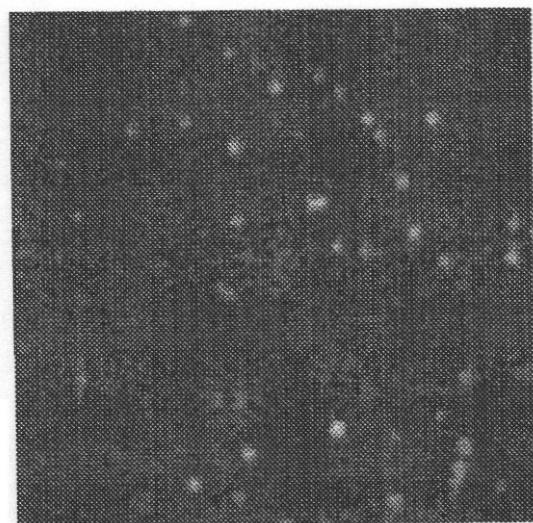
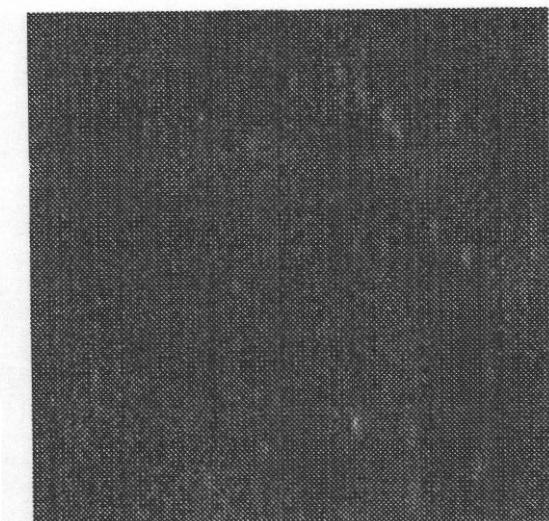


図 37A



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/073433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G06T7/20 G06T7/00 G01S15/89 A61B8/06 A61B8/00

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)
G06T G01S A61B

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHENG HAIRONG ET AL: "Real time multicomponent echo particle image velocimetry technique for opaque flow imaging" APPLIED PHYSICS LETTERS, AIP, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS, MELVILLE, NY, US, vol. 88, no. 26, 29 June 2006 (2006-06-29), pages 261915-261915, XP012082318 ISSN: 0003-6951 the whole document	28-33

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

28 March 2008

09/04/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Willig, Hendrik

International Application No. PCT/US2007/073433

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**Continuation of Box II.1****Claims Nos.: 1-27**

Claims 1-27 relate to methods for treatment of the human body by surgery (Rule 39.1(iv) PCT). The reasons are as follows.

The method of claims 1-26 explicitly comprises the step of "seeding tracers within a flow field" (see claim 1). According to the overall content of the application, the term flow field concerns the flow field of the blood of a living human or animal body (see, e.g. para. 0002 and 0010 of the description) and the tracers are formed of a contrast agent comprising microbubbles (see, e.g. para. 0005 of the description). The administration of ultrasound contrast agents is generally performed by way of injection or infusion, for instance intravenously. The administration of the ultrasound contrast agent containing microbubbles, i.e. the step of seeding the tracers, is therefore a surgical step, by means of which the claimed method as a whole constitutes a method for treatment by surgery in the sense of Rule 39.1(iv) PCT.

Claim 27 comprises the step of "acquiring RF data corresponding to positions of tracers in a flow". The step implicitly requires the seeding of the tracers in the flow, which, for the reasons mentioned in the previous paragraph, is a surgical step, by means of which also the method of claim 27 as a whole constitutes a method for treatment by surgery in the sense of Rule 39.1(iv) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/073433

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1-27 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

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

(72)発明者 ツェン, ヘアロング

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95616、デービス、アパートメント 4、ラッセル パーク シーアイアール. 422

(72)発明者 ツアン, フーシン

アメリカ合衆国 コロラド州 80302、ボルダー、アパートメント 128、アラバホー アベニュー 2300

(72)発明者 リュー, リンリ

アメリカ合衆国 コロラド州 80303、ボルダー、アパートメント イ-4-11、30ス テリート 1300

(72)発明者 ヘルツベルク, ジーン, アール.

アメリカ合衆国 コロラド州 80302、ボルダー、ウェンドウリーン ウェイ 23

F ターム(参考) 4C601 BB02 BB21 BB22 DD03 DD14 DE06 DE10 EE07 EE09 GB04
HH04 HH29 JB28 JB40 JB49 JC02 JC04 JC23 JC37 KK12
KK20

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2010503421A5	公开(公告)日	2010-03-18
申请号	JP2009519706	申请日	2007-07-13
[标]申请(专利权)人(译)	科罗拉多州立大学董事会		
申请(专利权)人(译)	科罗拉多大学董事会		
[标]发明人	シャンダスロビン ツエンヘアロング ツアンフーシン リュー,リンリ ヘルツベルクジーン,アール		
发明人	シャンダス,ロビン ツエン,ヘアロング ツアン,フーシン リュー,リンリ ヘルツベルク,ジーン,アール.		
IPC分类号	A61B8/06		
CPC分类号	A61B8/5238 A61B8/06 A61B8/0883 A61B8/0891 A61B8/13 A61B8/481 G01S7/52071 G01S15/8984 G06T7/20		
FI分类号	A61B8/06		
F-TERM分类号	4C601/BB02 4C601/BB21 4C601/BB22 4C601/DD03 4C601/DD14 4C601/DE06 4C601/DE10 4C601/EE07 4C601/EE09 4C601/GB04 4C601/HH04 4C601/HH29 4C601/JB28 4C601/JB40 4C601/JB49 4C601/JC02 4C601/JC04 4C601/JC23 4C601/JC37 4C601/KK12 4C601/KK20		
优先权	60/830880 2006-07-13 US 60/936220 2007-06-19 US		
其他公开文献	JP2010503421A		

摘要(译)

一种用于检测流体流动的系统和方法。超声系统包括信号发生器，其提供应用于线性阵列换能器的超声发射序列。换能器产生施加到流体流动的超声能量。预处理器包括数字RF数据获取组件和B模式图像生成组件，数字RF数据获取组件从换能器接收背散射超声能量的RF信号，B模式图像生成组件用于从RF数据重建图像。后处理器执行粒子图像速度(PIV)算法，用于生成指示流体流动的速度矢量。序列可以具有三角波形。