

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-90075

(P2007-90075A)

(43) 公開日 平成19年4月12日(2007.4.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/06 (2006.01)	A 6 1 B 8/06	4 C 6 0 1
G 0 6 T 1/00 (2006.01)	G 0 6 T 1/00 2 9 0 D	5 B 0 5 7

審査請求 未請求 請求項の数 34 O L 外国語出願 (全 55 頁)

(21) 出願番号	特願2006-263191 (P2006-263191)	(71) 出願人	593063105
(22) 出願日	平成18年9月27日 (2006. 9. 27)		シーメンス メディカル ソリューションズ ユーエスエー インコーポレイテッド
(31) 優先権主張番号	11/237221		Siemens Medical Solutions USA, Inc.
(32) 優先日	平成17年9月27日 (2005. 9. 27)		アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア マルヴァーン ヴァレー ストリーム パークウェイ 51
(33) 優先権主張国	米国 (US)		51 Valley Stream Parkway, Malvern, PA 19355-1406, U. S. A.
		(74) 代理人	100061815
			弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
最終頁に続く			

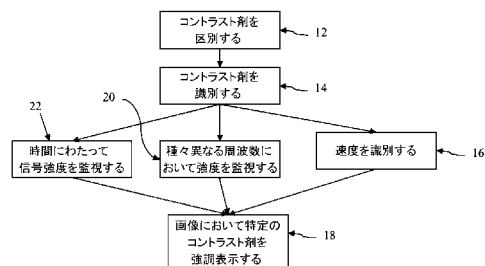
(54) 【発明の名称】 コントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法およびコントラスト剤を超音波によって特徴付けるためにプログラムされたプロセッサによって実行可能な命令を表すデータが記憶されたコン

(57) 【要約】

【課題】従来技術よりもより一層良好かつ簡単にコントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法を提供すること。

【解決手段】本発明ではコントラスト剤を超音波によって特徴付ける。流動するまたは結合されていないコントラスト剤は、結合されているまたは相対的に静止しているコントラスト剤から自動的に区別される(12)。結合されているまたは相対的に静止しているコントラスト剤はディスプレイ上で強調表示される(18)。プロセッサ(56)は、相対的な信号強度(20)または速度(16)によって、タイプの異なるコントラスト剤または結合状態の異なるコントラスト剤を区別する。付着したコントラスト剤と、貪食されたコントラスト剤とは区別される。時間の関数として絶対的な信号強度を監視する(22)ことによって結合状態を示すことができる。上記の機能の1つ以上を使用可能である。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

コントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法において、
比較的速く移動するコントラスト剤と、静止しているまたは比較的緩慢に移動するコントラスト剤とをプロセッサ(56)によって超音波信号に応答して区別するステップ(12)と、

前記の静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤から得られる情報を、速く移動するコントラスト剤に対して強調表示(18)するステップとを有することを特徴とする、

コントラスト剤を超音波で特徴付ける方法。

10

【請求項 2】

前記の区別を行うステップ(12)には、

コントラスト剤に応答する非線形基本信号を検出するステップ(14)と、

当該の非線形基本信号に依存して速度を推定するステップ(16)とが含まれる、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記の非線形基本信号を検出するステップ(14)には、

異なる振幅レベルの伝送に応答して超音波信号を受信するステップと、

超音波信号を組み合わせるステップとが含まれており、

前記の速度を推定するステップには、

20

検出を少なくとも 1 回繰り返すステップと、

最初の検出および繰り返しの検出から得られ、組み合わせられた超音波信号に依存して前記の速度を推定するステップ(16)とを有する、

請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記の強調表示のステップ(18)には、速く移動するコントラスト剤から得られる情報を黒に対応付けるステップが含まれる、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記の強調表示のステップ(18)には、速く移動するコントラスト剤から得られる情報を B モード情報に対応付けるステップが含まれる、

30

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記の強調表示のステップ(18)には、緩慢または静止しているコントラスト剤から得られる情報をカラーで表示し、速く移動するコントラスト剤から得られる情報をグレイスケールで表示するステップが含まれる、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記の区別を行うステップ(12)には、

速度を推定するステップ(16)と、

40

コントラスト剤の位置を検出するステップ(14)と、

速度およびコントラスト剤位置に依存して、緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤を有するコントラスト剤位置を識別するステップとが含まれる、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記の区別を行うステップ(12)には、

流動する液体に関連しているコントラスト剤と、組織の移動に関連しているコントラスト剤と、比較的緩慢なコントラスト剤とを区別するステップが含まれる、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

50

前記の強調表示のステップ(18)には、
緩慢に移動する、または静止しているコントラスト剤および速く移動するコントラスト剤から得られる情報の変調された非線形関数として、画像領域を表す個別のディスプレイ表示を形成するステップが含まれており、

前記の非線形関数により、静止している組織に関連している情報の部分が実質的に維持される、

請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記の区別を行うステップ(12)には、
組織に結合されているコントラスト剤と、液体を流動するコントラスト剤との間を区別するステップが含まれており、また

前記の強調表示のステップ(18)には、液体を流動するコントラスト剤から得られた情報を除去して、組織に結合されたコントラスト剤から得られた情報に依存してイメージングを行うステップが含まれている、

請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記の区別のステップ(12)には、
異なる周波数帯域における応答の比を決定するステップ(20)が含まれている、
請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記の比を決定するステップ(20)には、
第2高調波周波数帯域の超音波信号に対して、非線形基本周波数の超音波信号の比を決定するステップが含まれている、

請求項11に記載の方法。

【請求項13】

緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤に相応する位置に対して、持続性を増大させるステップがさらに含まれている、

請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記の強調表示のステップ(18)には、
静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤および組織構造に依存して情報を強調表示するステップ(18)が含まれている、

請求項1に記載の方法。

【請求項15】

緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤に関連する位置にコントラスト剤を破壊する超音波パルスを送送する一方で、速く移動するコントラスト剤に関連する位置にコントラスト剤を破壊する超音波パルスの伝送を最小化する、

請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記の区別を行うステップ(12)には少なくとも
静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤を検出するためのパルスシーケンスに対して異なる振幅レベルを使用し、

速く移動するコントラスト剤に対してドップラベースの線形基本波法を使用するステップが含まれている、

請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記の区別を行うステップ(12)および強調表示のステップ(18)では共に、
静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤の少なくとも2つの異なるタイプをさらに区別する、

請求項1に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

プログラムされたプロセッサ(56)によって実行可能な、超音波によってコントラスト剤を特徴付けるための命令を表すデータが記憶されているコンピュータ読み出し可能媒体において、

該記憶媒体には、

流動するコントラスト剤に関連した情報を除去するための命令と、

結合されたコントラスト剤に関連した情報を識別するための命令と、

結合されたコントラスト剤に関連する情報に依存して画像を形成する命令とが含まれていることを特徴とするコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項 19】

10

前記の除去および識別には、流動するコントラスト剤および結合されたコントラスト剤を非線形基本応答に依存して位置決めする命令と、

位置決めされた流動するコントラスト剤および結合されたコントラスト剤の速度を推定する命令と、

流速に関連した情報を少なくとも低減する命令とが含まれる、

請求項 18 に記載の命令。

【請求項 20】

超音波によってコントラスト剤を特徴付ける方法において、

該方法は、

コントラスト剤に応答して超音波信号の 2 つ以上の非線形の周波数成分の相対強度を自動的に決定するステップ(20)と、

当該の相対強度に依存して画像を形成するステップ(18)とを有することを特徴とする、

超音波によってコントラスト剤を特徴付ける方法。

【請求項 21】

前記の相対強度を決定するステップ(20)には、

非線形基本成分に対する第 2 高調波の比を決定するステップが含まれている、

請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

30

前記の相対強度を決定するステップ(20)には、

第 3 高調波に対する第 2 高調波の比を決定するステップが含まれている、

請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記の相対強度を決定するステップ(20)には、

1 つ以上の非線形周波数成分に対する、2 つ以上の非線形周波数成分の比を決定するステップが含まれている、

請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

前記の決定ステップ(20)には、

非線形帯域幅と、伝送された帯域幅とを比較するステップが含まれている、

40

請求項 20 に記載の方法。

【請求項 25】

前記の決定ステップ(20)には、

受信信号の中心周波数を測定するステップが含まれている、

請求項 20 に記載の方法。

【請求項 26】

前記の形成のステップ(18)には、付着したコントラスト剤と、貪食されたコントラスト剤とを区別するステップが含まれている、

請求項 20 に記載の方法。

【請求項 27】

50

前記の相対強度に依存して持続性を増大させるステップが含まれている、
請求項 20 に記載の方法。

【請求項 28】

前記の画像を形成するステップ (18) には、信号強度に依存して強調表示を行うステップ (18) が含まれている、
請求項 20 に記載の方法。

【請求項 29】

前記の強調表示のステップ (18) には、信号強度および組織構造に依存して情報を強調表示するステップ (18) が含まれている、
請求項 28 に記載の方法。

10

【請求項 30】

緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤に関連する位置に、コントラスト剤を崩壊する超音波パルスを送る一方で、
速く移動するコントラスト剤に関連する位置へのコントラスト剤を崩壊する超音波パルスの伝送を最小化するステップが含まれている、
請求項 20 に記載の方法。

【請求項 31】

超音波によってコントラスト剤を特徴付ける方法において、
超音波により、時間の関数として領域におけるコントラスト剤の信号強度を監視するステップ (22) と、
異なる時点における信号強度に依存して画像を形成するステップと、
流動するコントラスト剤に対して、結合されたコントラスト剤を強調表示するステップ (18) とが含まれていることを特徴とする、
超音波によってコントラスト剤を特徴付ける方法。

20

【請求項 32】

前記の監視のステップには、超音波信号の非線形成分に依存して監視することが含まれている、
請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

時間に依存して領域を空間的に追跡するステップが含まれており、
前記の監視を当該の領域に対して行う、
請求項 31 に記載の方法。

30

【請求項 34】

前記の監視ステップ (22) には、比較大きな信号強度を有するコントラスト剤から、比較的弱い信号強度を有するコントラスト剤を識別し、
前記の画像の形成するステップには、比較的大きな信号強度を有するコントラスト剤を基準にして、比較的弱い信号強度を有するコントラスト剤を強調表示するステップ (18) が含まれている、
請求項 31 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、コントラスト剤を特徴づけることに關し、殊にタイプが異なるまたは結合状態が異なるなどの種々異なるコントラスト剤を超音波で特徴付ける方法と、コントラスト剤を超音波によって特徴付けるため、プログラムされたプロセッサによって実行可能な命令を表すデータが記憶されたコンピュータ読み出し可能媒体とに關する。

【背景技術】

【0002】

3 次 (cubic) または非線形基本周波数などの非線形周波数における情報は、合成されたエコー信号に關連して伝送振幅および位相を変更することによって検出される。非線形

50

基本情報を検出するいくつか手法が、米国特許明細書第6,494,841号、第6,602,195号、第6,632,177号および第6,682,482号に記載されており、これらの開示内容をここに参考として組み込むものとする。同様の非線形検出法または例えばフェーズまたはパルス反転またはパルス反転ドップラなどの別の非線形検出法では第2高調波非線形情報が検出される。非線形基本および第2高調波情報などの非線形情報は、ふつう超音波コントラスト剤に固有である。それはコントラスト剤が比較的強い非線形の応答を形成し、またトランスデューサおよび組織はあまり非線形の応答を形成しないからである。一部にはコントラスト剤に限定した非線形検出法もあり、これらの非線形検出法では非線形基本信号が検出される。この情報により、改善された組織クラッタ除去 (tissue clutter rejection) を得ることができ、これによってコントラスト剤に合わせたイメージングが可能になる。例えば、組織内の小血管は、非線形基本情報を使用すれば、一層簡単にイメージングまたは識別することができる。

10

【0003】

その開示内容がここに参考として組み込まれる米国特許明細書第6,638,228号によって提供されるのは、コントラスト剤に対する、拡張されたカラーフローイメージングである。ここでは伝送パルスの振幅変化または出力変調が使用されて、移動するコントラスト剤についての速度情報が得られる。カラードップラ推定器は、静止しているまたは緩慢に移動する対象体からの信号を抑圧することを目的として、コントラスト剤から得られる非線形信号を検出するために使用される。

【0004】

20

学術畑の研究者および臨床医は、動脈のアテローム斑などの病変組織を検出し、治療に対する反応を監視し、またこれに薬物を送達するためにコントラスト剤を扱っている。これらの研究では、標準的なコントラスト剤も、内皮または斑において相応のプロテインに結合する、特別に設計されターゲットが定められたコントラスト剤も共に利用される。血液が流れている箇所だけに止まらずにコントラスト剤が示し得る多くの箇所の例の1例として、コントラスト剤は血管内の損傷した内皮細胞に付着することができる。走査電子顕微鏡および超音波コントラスト剤非線形基本情報により、内皮が損傷されている場合、コントラスト剤が豚の頸動脈に付着することが示されている。コントラスト剤超音波検出の向上は、血管の壁部において観察される。コントロール(損傷していない)内皮にコントラスト剤が付着することは観察されていない。

30

【特許文献1】米国特許明細書第6,494,841号

【特許文献2】米国特許明細書第6,602,195号

【特許文献3】米国特許明細書第6,632,177号

【特許文献4】米国特許明細書第6,682,482号

【特許文献5】米国特許明細書第6,638,228号

【特許文献6】米国特許明細書第6,679,843号

【特許文献7】米国特許明細書第6,474,148号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

40

本発明の課題は、従来技術よりもより一層良好かつ簡単にコントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法およびコントラスト剤を超音波によって特徴付けるためにプログラムされたプロセッサによって実行可能な命令を表すデータが記憶されたコンピュータ読み出し可能記憶媒体を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記のコントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法についての課題は、本発明の請求項1により、コントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法において、比較的速く移動するコントラスト剤と、静止しているまたは比較的緩慢に移動するコントラスト剤とをプロセッサによって超音波信号に応答して区別するステップ)と、上記の静止しているま

50

たは緩慢に移動するコントラスト剤から得られる情報を、速く移動するコントラスト剤に対して強調表示するステップとを有することを特徴とする方法によって解決される。

【0007】

またコントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法は、請求項20および31によって解決され、またコントラスト剤を超音波によって特徴付けるためにプログラムされたプロセッサによって実行可能な命令を表すデータが記憶されたコンピュータ読み出し可能記憶媒体についての課題は、本発明の請求項18によって解決される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

簡単な要約

前置きとして述べると、以下に記載する有利な実施形態には、超音波によってコントラスト剤を特徴付ける方法、システム、コンピュータ読出可能媒体および命令が含まれている。流動するまたは結合されていないコントラスト剤は、結合されたまたは比較的動きのないコントラスト剤から自動的に区別される。結合されたコントラスト剤、貪食（phagocytose）されたコントラスト剤または比較的動きのないコントラスト剤はディスプレイ上で強調表示される。貪食されたコントラスト剤は、付着したエージェントから区別することができる。プロセッサにより、タイプの異なるコントラスト剤または結合状態の異なるコントラスト剤が相対的な信号強度または速度によって区別される。時間の関数として絶対的な信号強度を監視することによって、結合を示すことができる。上記に挙げた機能のうちの任意の一つまたそれ以上の機能を使用可能である。

10

20

【0009】

第1の様相において、1つの方法により、コントラスト剤が超音波によって特徴付けられる。比較的早く移動するコントラスト剤は、超音波信号に応答するプロセッサにより、静止しているまたは比較的緩慢に移動するコントラスト剤から区別される。静止しているまたはゆっくりと移動するコントラスト剤からの情報は、比較的早く移動するコントラスト剤に対して強調表示される。

【0010】

第2の様相において、コンピュータ読出可能記憶媒体には、プログラムされたプロセッサによって実行可能な命令を表すデータが記憶されており、これによってコントラスト剤が超音波によって特徴付けられる。これらの命令は、流動するコントラスト剤に関連した情報を除去し、結合、付着または貪食されたコントラスト剤に関連した情報を識別し、また結合されたコントラスト剤に関連した情報に応じて画像を生成するためのものである。

30

【0011】

第3の様相において、別の1つの方法により、コントラスト剤が超音波によって特徴付けられる。ここではコントラスト剤に応答する超音波信号の2つ以上の非線形周波数成分の相対的な強度が自動的に決定される。また相対的な強度に応じて画像が生成される。

【0012】

第4の様相において、さらに別の1つの方法により、コントラスト剤が超音波によって特徴付けられる。ここでは1領域におけるコントラスト剤の信号強度が、時間の関数として超音波によって監視される。

40

【実施例】

【0013】

本発明は、添付の特許請求の範囲によって定められ、ここで述べることは、これらの請求の範囲を制限するものとみなすべきではない。本発明の別の様相および利点を、有利な実施形態に関連して以下に説明する。これらは今後、単独または組み合わせで請求することがある。

【0014】

コンポーネントおよび図は必ずしも縮尺通りでなく、本発明の原理を説明するために強調が行われている。さらに図面において類似の番号は、ビューが変わっても一貫して対応する部分を示す。

50

【 0 0 1 5 】

ターゲットを定めて薬物を送達するためにはバブルが捕捉された領域を検出することが望ましく、例えばアテローム斑において捕捉されたコントラスト剤が検出される。超音波の薬物送達パルスが、上記の領域に送出される。ターゲット領域に結合されたコントラスト剤は壊れて薬物を放出するか、取り込み (uptake) が増すが、その一方で別の領域におけるコントラスト剤、例えば自由に流動するコントラスト剤の破壊は最小化される。このようなアプローチによって、全身の送達が低減され、身体の残りの部分に比べてターゲット領域への送達が相対的に増大する。

【 0 0 1 6 】

学術研究および/または臨床の現場では、ターゲットが定められたコントラスト剤が使用される。ここで所望され得るのは、イメージングコントラスト剤の付着性および薬物送達効率である。コントラスト剤をタイプまたは状態によって特徴付けることにより、直接の「送達」超音波パルスが、空間および時間においてガイドされる。別の使用法も可能である。

10

【 0 0 1 7 】

移動しないコントラスト剤は検出され、移動しないコントラスト剤が検出された領域は、ユーザ用に色づけまたは強調表示される。内皮に付着したまたは貪食されたコントラスト剤と、自由なコントラスト剤との間の区別するものの1つは、コントラスト剤の速度である。自由に流動するコントラスト剤は、血管の中心に向かう傾向がある。それは、ずり速度が最も低いのは血管の中心だからである。速度によって、結合されたコントラスト剤が識別される。それは自由なコントラスト剤は、緩慢な移動または静止の状態において、血管のエッジに止まらない傾向があるからである。速度情報と、検出された信号情報とを組み合わせることにより、バブルのタイプおよび付着または捕捉されたバブルをより良好に区別することができる。

20

【 0 0 1 8 】

択一的または付加的には2つ以上の非線形周波数成分の比によって、コントラスト剤がより一層明確に識別される。カラーは比の一意の値に割り当てられて画像に重畳される。

【 0 0 1 9 】

択一的または付加的には付着に起因する受信エコーの変化が検出される。内皮に結合したコントラスト剤、白血球によって貪食されたコントラスト剤、または任意の生理的境界 (physiologic boundary) に結合されたコントラスト剤は、コントラスト剤の周りの境界条件が変化することに起因して自由なコントラスト剤とは異なる挙動を示す。このような境界条件の変化は、自由なコントラスト剤に比べて共振周波数を増大させ、また受信されるエコー強度を低減させる。内皮の壁部に結合されたコントラスト剤の境界条件が変化することにより、高い周波数成分に加えて、送信中心周波数の近くに狭帯域成分が生成される。これに対して自由なコントラスト剤より、比較的広帯域の応答が生成される。心筋細胞に捉えられたコントラスト剤からの信号は、自由なバブルに比べて信号振幅が小さくなる。

30

【 0 0 2 0 】

図1には超音波によってコントラスト剤を特徴付ける方法が示されている。この方法には、コントラスト剤の同じまたは異なるタイプ、状態または別の特徴を特徴づける相異なる3つのアプローチが含まれている。1つのアプローチでは信号強度の変化が監視され (動作22)、別の1つのアプローチでは種々異なる周波数帯域において信号強度が監視され (動作20)、さらに別の1つのアプローチではコントラスト剤に関連する速度が監視される (動作16)。これらの相異なる3つのアプローチは、別個に、または2つまたはそれ以上の任意の組み合わせで使用される。絶対値を決定する別のアプローチを設けることも可能である。さらに、上記の複数のアプローチのうちのいずれかを使用する、または強調表示またはイメージングを行うまたはこれらを行わないなど、付加的な動作、異なる動作またはより少数の動作を設けることも可能である。

40

【 0 0 2 1 】

50

動作 1 2 ではプロセッサにより、コントラスト剤の特性についての情報が収集され、区別がなされる。これらの区別は任意の性質の区別とすることが可能である。例えば、超音波応答により、コントラスト剤のタイプの相違、コントラスト剤の大きさの相違、コントラスト剤の状態の相違（例えば、自由に流れている、結合されている、付着している、または貪食されている）、またはコントラスト剤の含有物の相違が区別される。この区別は自動的に実行され、例えば、ユーザの指示による薬物送達または別のコントラスト剤に関連したアプリケーションに応じてプロセッサにより行われる。ユーザによる入力によってプロセッサを支援することができる。例えば、コントラスト剤の相違の自動識別を支援するため、コントラスト剤の種類がユーザによって入力される。

【 0 0 2 2 】

上記のプロセッサは、超音波信号に応答する。ここでは音響エネルギーが伝送される。音響エネルギーの一部は、患者内のコントラスト剤から反射される。コントラスト剤の分解を回避するため、伝送されるエネルギーは、メカニカルインデックスが小さく、コントラスト剤を分解しにくい周波数または別のパワー特性（例えばパルス幅）を有する。択一的には音響エネルギーは、コントラスト剤を意図的に分解または破裂または許容された破壊を発生させる大きなメカニカルインデックスを有する。

【 0 0 2 3 】

コントラスト剤は、静脈注射または別の手法によって適用される。現在知られているまたは後に開発される任意のコントラスト剤を使用可能である。コントラスト剤は、マイクロスフェア、マイクロバブル、または破裂、振動ないしはエネルギーの反射によって音響エネルギーに反応する別の微小構造である。コントラスト剤は、例えば、斑を破壊する、特定の腫瘍または他のタイプの細胞と相互作用を起こすような薬用の材料または物質を含むか、またはこれらから形成することができる。択一的にはコントラスト剤は、薬用の物質を有しない。1 つ以上のタイプのコントラスト剤が患者内に入れることができる。コントラスト剤はイメージングセッション中に適用され、例えば往診または処置中に患者を検査するための 1 5 分 ~ 1 時間の処置の間に適用される。

【 0 0 2 4 】

動作 1 4 および 1 6 によって示される 1 アプローチでは、コントラスト剤は、流動するコントラスト剤と、結合されたコントラスト剤とに区別される。結合されたコントラスト剤は、細胞に付着しているか、または細胞によって貪食されている可能性がある。流動するコントラスト剤からの情報は除去され、使用されないか、またはその影響が大きく低減され、結合されたコントラスト剤からの情報が識別される。またはこの逆が行われる。結合されたコントラスト剤は、自由に流動するコントラスト剤と比較すると比較的緩慢に移動するか、または静止している。血液のような液体は、組織または血液に隣接する別の構造よりも連続的または周期的に速く移動する。組織または別の構造に結合されたコントラスト剤は、血液と共に流動するコントラスト剤よりも緩慢に移動するか、または移動しない。静止したまたは緩慢に移動するコントラスト剤からの信号はつぎに動作 1 8 で強調表示される。相異なる強調表示を使用することによって、付着したコントラスト剤と、貪食されたコントラスト剤との間の区別することも可能である。

【 0 0 2 5 】

動作 1 4 ではコントラスト剤からの超音波エネルギーが、組織または液体からの超音波エネルギーから分離ないしは区別される。この区別ないしは分離によって、液体および / または組織に対してコントラスト剤が識別される。ここでは第 2 高調波イメージング、例えばフィルタリングまたはパルス反転を有するイメージングを使用することができる。非線形基本波エネルギーを検出するコントラストパルスシーケンシング (C P S contrast pulse sequencing) を使用可能である。また組織および / または液体とコントラスト剤との間のコントラストを供給する現在公知または後に開発される別の方法も使用可能である。

【 0 0 2 6 】

1 実施形態では、ここに文献として引用される米国特許第 6 , 4 9 4 , 8 4 1 号、第 6

10

20

30

40

50

、602、195号、第6、632、177号、第6、682、482号、第6、638、228号または代理人文書番号第2004P08012USのうちの1つまたは複数に開示されているコントラスト剤の検出法が使用される。流動するコントラスト剤および結合されたコントラスト剤は、非線形（例えば3次）の基本波または別の非線形応答に応じて位置決めされる。コントラスト剤に応答する非線形基本波信号は、種々異なる振幅レベルによる伝送に応答して受信された超音波信号を組み合わせることによって検出され、例えば3つ以上のパルス（すなわちトリプレット）に応答して検出される。例えば、非線形または3次の基本波におけるエネルギーは、もっぱらコントラスト剤に応答するか、実質的にコントラスト剤に応答するか、またはほぼ完全にコントラスト剤に応答する。また非線形または3次の基本波におけるエネルギーには、組織または液体への応答はわずかに含まれるか、ほとんど含まれないか、またはまったく含まれない。種々異なるパルスを伝送し、受信し、また組み合わせることによってコントラスト剤は組織および液体から区別される。伝送および/または受信時に種々異なる振幅および/またはフェーズを使用することにより、所望の応答特性が得られる。

10

【0027】

動作16ではコントラスト剤の速度が識別される。トリプレットのシーケンスまたは複数のトリプレット（または別の部分集合）が伝送されてコントラスト剤が識別される。受信した信号のシーケンスが得られ、ここでこのシーケンスは、組織または液体からの情報の少ないコントラスト剤の非線形の基本波または高調波の応答を表す。例えば、米国特許（代理人文書番号2004P08012）または第6、638、228号に開示されたカラー Doppler ライクなシーケンスが使用される。非線形基本波または他の高調波の検出が繰り返されて、動き推定に対するデータのシーケンスが得られる。この情報のシーケンスによって可能になるのは、コントラスト剤によって一意に生成される非線形基本波信号における動きの検出である。組織は動作14において除去されるため、コントラスト剤の速度推定は、非線形基本波信号によって（すなわちコントラスト剤だけで）行われる。識別したコントラスト剤に相応する第2高調波または線形基本波などの動作14から得られる情報の別のシーケンスは、速度を推定するために使用可能である。

20

【0028】

ドップラ処理、相関または別の推定を使用することにより、流動するコントラスト剤および結合されたコントラスト剤の速度が推定される。結合されたコントラスト剤と、流動するコントラスト剤とを区別するため、閾値速度を上回るコントラスト剤から得られる情報は取り除かれるか、または低減される。択一的には例えばドップラ組織イメージングに関連する、高い速度を低減するクラッタフィルタセットにより、結合されたコントラスト剤から得られる情報を分離または相対的に増強することができる。速度パラメータ推定は、移動するコントラスト剤から得られる信号を除去し、静止しているまた比較的緩慢に移動するコントラスト剤を強調表示するために使用される。

30

【0029】

動作14および16の1実施形態において、パルスのシーケンスが伝送される（TX）。このパルスのシーケンスは、スキャンラインL1に沿ってまたはこれに隣り合って伝送される。パルスのシーケンスは、複数のサンプルを形成するために使用され、これによってエコー信号の3次の基本波に応じてコントラスト剤の速度が推定される。速度は、シーケンスの各パルスから得られるエコーに応答する。

40

【0030】

3次の基本波信号は、振幅および位相を変化させた例えば3つのパルスを伝送することによって得ることができる。少なくとも2つの異なる振幅レベルを有する複数のパルスおよび反対の位相を有する複数のパルスのうちの少なくとも2つのパルスが送信される。例えば、単一のサンプルに対し、1ラインに沿って深さ位置毎に3次の基本波情報を得るためのパルスのシーケンスは、 $[1/2 \quad -1 \quad 1/2]$ によって表される。大きさ（すなわち1/2、1）は振幅を表し、また符号（すなわちマイナス、プラス）は相対的な位相、すなわちここでは180度の差を表す。 $[1/2 \quad 1 \quad 1/2]$ も、符号の変化を有す

50

るまたは変化のないシーケンス、または異なる振幅差を有する別のシーケンスも使用可能である。1 / 2 振幅パルスは、奇数または偶数のアパーチャの素子のような全アパーチャの部分集合を使用することによって得るのが望ましく、偶数の素子に対しては $1 / 2 e$ と、奇数の素子に対して $1 / 2 o$ と表すことができる。別のアパーチャグルーピングを使用して所望の振幅を得ることも可能である。

【 0 0 3 1 】

1 つのサンプルは、伝送されたパルスに応答する信号を組み合わせることによって形成される。1 実施形態においてパルス毎の信号は、等しく重み付けされて合成される。しかしながら位相シフトを伴う、またはこれを伴わない不均等な重み付けを行って受信信号を組み合わせることができる。1 サンプルは Y_N によって表される。各サンプルは、一意的な組み合わせから形成される。1 実施形態において、1 サンプルに使用される複数の伝送パルスは、このサンプルだけに使用される。択一的には1 つ以上のパルスが、異なるサンプルに使用される。表 1 には、共有されたパルスを使用し、受信フィルタリングを伴う、スキャンラインに沿ったコントラストパルス伝送シーケンスが示されている。

【 0 0 3 2 】

【表 1】

伝送シーケンス 受信点	$\frac{1}{2}e$ X_0	-1 X_1	$\frac{1}{2}o$ X_2	-1 X_3	$\frac{1}{2}e$ X_4
受信重み付け Y_0	1	1	1		
受信重み付け Y_1		1	1	1	
受信重み付け Y_2			1	1	1

表 1

【 0 0 3 3 】

X_n は、スキャンラインに沿った 5 つのパルスの伝送の順序に相応する。値「1」は、受信信号に適用される重み付けである。「1」の位置は、伝送パルスおよび関連して重み付けされる受信信号に相応する。表 1 において同じスキャンラインに対してサンプル Y_0 、 Y_1 および Y_2 の 3 つの集合が出力される。

【 0 0 3 4 】

上記の 3 つのサンプルは、フィルタブロックから出力され、カラードップラ自己相関検出プロセッサのような検出器に入力される。速度は、動作 16 において 3 つのサンプルまたは組み合わせられた信号に応じて推定される。

【 0 0 3 5 】

表 1 のサンプル Y_1 は、線形基本波の除去が十分でない可能性があり、また検出したコントラスト剤エネルギーおよび速度推定値を劣化させることがある。入力される受信信号は、固定されたクラッタフィルタへの入力に対して並び替えを行うことができ、また所望の 2 つの点でカラードップラ検出を行うことができる。表 2 には同じ伝送シーケンスが使用されているが、結果的に得られた受信した信号を並び替えてサンプルの 2 つの集合に組み合わせられている。

【 0 0 3 6 】

【表 2】

伝送シーケンス	$\frac{1}{2}e$	$\frac{1}{2}o$	-1	-1	$\frac{1}{2}e$
受信点	X_0	X_2	X_3	X_1	X_4
受信重み付け Y_0	1	1	0	1	
受信重み付け Y_1		1	1	0	1

表 2

10

【0037】

不所望の出力サンプルを廃棄または回避するための択一的な手法には、デシメーションフィルタリング (decimation filtering) または一般化マトリクスフィルタリング (generalized matrix filtering) が含まれる。自己相関処理に入力される 3 次基本波情報に应答する別の所望の組み合わせを使用することができる。

【0038】

3 次基本波感度コントラスト剤速度 (cubic fundamental sensitive contrast agent velocity) を計算するために多くのシーケンスを使用することができる。表 3 に示したようにこれらのシーケンスに付加的な点を加えて速度推定の品質を改善することができる。

【0039】

20

【表 3】

伝送シーケンス	クラッタフィルタ	推定 サンプル	並び替えパターン
$\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ -1 $\frac{1}{2}e$	[1 0 1 1]	2	0,2,3,1,4
$\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ $\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$	[1 0 1 0 1]	2	0,2,4,1,3,5
$\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ $\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ $\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$	[1 0 0 1 0 0 1]	3	0,3,6,1,4,7,2,5,8
$\frac{1}{2}e$ 1 $\frac{1}{2}o$ 1 $\frac{1}{2}e$	[-1 0 1 1]	2	0,2,4,1,3

表 3

30

【0040】

表 3 において推定サンプルは、速度推定に対するサンプル出力または結合された信号の集合の数を表す。クラッタフィルタは、サンプルを得るために伝送パルスの受信信号に適用される移動ウィンドウに対する重み付けを表す。並び替えパターンは、クラッタフィルタに所望のデータを供給してサンプルを形成するために設けられている。別の並びも使用可能である。

40

【0041】

動作 14 においてシーケンスを適合させて、低い速度に対する感度を改善することができる。パルスは、シーケンス内で時間的に不均等な間隔がとられている。例えば、3 次基本波情報を検出するためのパルスは、速度推定に対するパルスの集合よりも時間的に互いに接近して伝送される。サンプルが異なれば、使用される伝送パルスも異なるため、1 ラインまたは隣り合う複数のラインに沿ったパルスのシーケンスにより、レートの高い (すなわち比較的期間間隔が狭い) 各サンプルに対して使用されるパルスが得られるが、速度推定に使用される異なるサンプルに対しては時間的にさらに間隔が取られる。

【0042】

1 実施形態においてシーケンスのパルスの空間的分布は、別のシーケンスに対するパル

50

スをインタリーブすることによって得られる。例えば、異なるスキャンライン、例えば隣り合う複数のスキャンラインのサンプルを形成するために使用されるシーケンスのパルスは、与えられたスキャンラインに対するパルスによってインタリーブされて伝送される。このようなインタリーブにより、別のシーケンスから異なるパルス数が得られ、ここでこれらのパルスは、与えられた1シーケンスを構成するパルスの異なる2つの順序対の間にある。これにより、与えられたシーケンスのパルス間の時間間隔が変化することになる。ここで1つのシーケンスは、速度を推定するために使用される2つまたはそれ以上のサンプルに対するパルスに関連するシーケンスである。

【0043】

インタリーブに対する1実施形態ではパルス間で時間間隔を等しくする。このようなインタリーブは、慣用のカラードップラに対する低速度スケール設定に対するインタリーブに類似している。例えば、FSIR (flow sample interleave ratio) が3 (すなわち空間的に異なる3つのスキャンラインに対するデータが、インタリーブで収集される) であり、またサンプルカウント (すなわちスキャンライン当たりのパルスの数) が6の場合、つぎのような順序で合計して18個のファイアリング (firing) が得られる。すなわち、空間的なライン:

1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3
| - P R I - |

である。慣用のようにPRIは、同じ空間位置に対するパルス間の時間間隔と定める。これは、ユーザによって設定される速度スケールに相当する。アパーチャ重み付けパターンを示す、同じインタリーブシーケンスを有する6パルスコントラストパルスシーケンスはつぎのようにして得られる。すなわち、

$1^{(1/2e)} 2^{(1/2e)} 3^{(1/2e)} 1^{(-1)} 2^{(-1)} 3^{(-1)} 1^{(1/20)} 2^{(1/20)} 3^{(1/20)}$
 $1^{(1/2e)} 2^{(1/2e)} 3^{(1/2e)} 1^{(-1)} 2^{(-1)} 3^{(-1)} 1^{(1/20)} 2^{(1/20)} 3^{(1/20)}$

である。個別のファイアリング間の時間は、PRI / 3、またはより一般的にはPRI / FSIRである。

【0044】

長いPRIによってコントラストパルスシーケンスを取得することによって、低い速度に対する速度分解能が増大する。例えば、サンプル相関は、時間的に3 * PRIに離れている複合クラッタフィルタ出力サンプル (complex clutter filter output sample) 間にある。PRIが比較的長いことによって、コヒーレントに結合されたトリプレットの3つのパルス (すなわち1スキャンラインに沿ったサンプルの1集合を形成するために使用される3つのパルス) 内の動きに起因してインコヒーレンスの可能性も増大すると共に線形基本波クラッタに対する感度が、インタリーブの場合に増大する。このような不所望の感度を回避するため、与えられたサンプルに使用されるパルスは、時間的に比較的接近するように維持され、またシーケンスのパルスの時間間隔は不均等にされる。例えば、少なくとも6つの第1のパルスが伝送される。これらの6つのパルスは、2つのトリプレットまたはパルスの2つの集合に相当し、ここで各集合は振幅レベルの異なる少なくとも2つのパルスおよび位相の異なる2つのパルスを有する。サンプルの第1の集合に相応するシーケンスの3つのパルス (すなわち第1のトリプレット) は、インタリーブなしに伝送される。つぎに1つまたは複数の別のシーケンスに対するパルスが伝送される。さらにつぎにサンプルの第2の集合に相応する元々のシーケンスの3つのパルス (すなわち第2のトリプレット) がインタリーブなしに伝送される。このシーケンスの例は、

| -----速度推定に使用される3 * PRI----- |
 $1^{(1/2e)} 1^{(-1)} 1^{(1/20)} 2^{(1/2e)} 2^{(-1)} 2^{(1/20)} 3^{(1/2e)} 3^{(-1)} 3^{(1/20)} 1^{(1/2e)} 1^{(-1)}$
 $1^{(1/20)} 2^{(1/2e)} 2^{(-1)} 2^{(1/20)} 3^{(1/2e)} 3^{(-1)} 3^{(1/20)}$

と表される。

【0045】

このシーケンスの例は、トリプレットに対して極めて高いサンプリングレートを維持している一方で、速度感度に対して長い相関インターバルを保持している。この例において

10

20

30

40

50

第2の差分クラッタフィルタリング(difference clutter filtering)は極めて高いサンプルレート(PRI/3)で行われるため、良好な線形基本波クラッタ除去が維持される。増大した速度分解能は、サンプルインタリーブによって得られる。それは時間的に3*PRI離れているサンプルにわたって自己相関が行われるからである。静止しているコントラスト剤および移動しているコントラスト剤は、速度分解能が高いことによって良好に区別することができる。

【0046】

択一的な実施形態では、4つ以上のパルスからなる集合が、トリプレット(すなわち3つのパルスからなる集合)の代わりに使用されて、与えられたサンプルが取得される。さらに別の実施形態では、組み合わせのためのパルスからなる集合またはトリプレット内でインタリーブが行われて3次基本波情報が得られる。上の例で示したパルスの集合間で使用されるよりも多いまたは少ない、ないしは集合またはトリプレット内で使用されるよりも多いまたは少ない相対インタリーブが行われる。1実施形態において、3次基本波情報を得るために使用される集合のパルスは、同じシーケンスの別の集合によってインタリーブされる。さらに別の択一的な実施形態では、シーケンスの1つ以上のパルスが使用され、2つ以上のサンプルが形成される。

10

【0047】

伝送パルスの各集合に応答して受信される信号は組み合わせられる。この組み合わせは上述のように行われて1サンプルまたは3次基本波情報に応答するスキャンラインに沿った複数のサンプルが得られる。振幅および位相が異なるパルスに応答して受信された信号は、組み合わせられて3次基本波情報が得られる。上記の例では、第1のトリプレット(すなわち「1」がラベル付けされた最初の3つのパルス)に応答して受信された信号は組み合わせられ、また第2のトリプレット(すなわち「1」がラベル付けされた最後の3つのパルス)に応答して受信された信号が組み合わせられる。シーケンスの2つ以上のパルス集合毎に受信信号を組み合わせることによって、与えられた空間位置毎に2つ以上のサンプルが形成される。

20

【0048】

速度は、シーケンスのパルスに応答する3次基本信号の関数に応じて推定される。与えられた空間位置における速度は、伝送パルスのシーケンスから形成される2つ以上のサンプルから推定される。例えば、速度は、上記の例における「1」のシーケンス伝送パルスを使用して得られた2つのサンプルから推定される。この速度により、結合されたコントラスト剤と、流動するコントラスト剤とが区別される。

30

【0049】

動作14および16の別の実施形態では、線形基本波情報が使用されて、結合されたコントラスト剤と、流動するコントラスト剤とが区別される。コントラスト剤に相応し、スキャンされた領域の位置が、特定される。コントラスト剤は、動作14に対して上で述べたように流体または組織から区別される。速度は、線形基本波情報から推定される。速度推定に対するパルスは、静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤を識別するためのパルスによってインタリーブされる。1つ以上のパルスを速度の推定と、静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤の識別との両方に使用することができる。静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤に相応する位置は、結合されたコントラスト剤として識別される。移動する流体に関連する速度情報は、流れ速度閾値によって取り除くことができる。比較的高い速度は、結合されていないコントラスト剤に関連していることが多い。

40

【0050】

動作18では、区別した特性に応じて画像が形成される。例えば動作14および16において画像は、結合されたコントラスト剤に関連する情報に応じて形成される。静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤からの情報は、速く移動するコントラスト剤に対して強調表示される。1実施形態において、速く移動するコントラスト剤からの情報は使用されないか、または画像には供給されない。流体を速く流動するコントラスト剤から

50

得られた情報は、イメージングに対して除去される。このイメージングは、組織に結合されたコントラスト剤からの情報に応じて行われる。比較的高い速度の情報は、黒、ダイナミックレンジの低い方の値、または背景 B モード情報に対応付けられる。例えば、結合されたコントラスト剤から得られる情報は、色付けされ、速く移動するコントラスト剤から得られる情報は、グレイスケールまたは B モードで表示されるか、または B モード情報が置き換えられる。

【0051】

別の例として、その開示内容が本明細書に組み込まれている米国特許第 6,679,843 号に記載されている表示またはマッピング法により、区別したコントラスト剤が強調表示される。イメージングされた領域を表す位置毎の個別のディスプレイ表示 (display indicia) は、緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤および速く移動するコントラスト剤から得られた情報の変調された、非線形関数として形成される。実質的にこの非線形の関数により、静止しているまたは緩慢に移動する組織またはコントラスト剤に関連付けられている情報の部分が保持される。

10

【0052】

強調表示のさらに別の例として、異なるコントラスト剤に、異なるカラスケールまたはカラーを使用する。図 2 にはカラー情報を有する画像のグレイスケール表示が示されており、ここでこのカラー情報は、組織を模倣するファントム内で、コントラスト剤を含み、血管を模倣するチューブに対して加えられたものである。背景の組織 30 は、グレイスケール情報として表示されている。コントラスト剤 32, 34 はカラー表示されている。流動するコントラスト剤 34 の強調表示を解除するため、または結合されているコントラスト剤 32 を強調表示するため、例えば、流動するコントラスト剤に対して赤、また結合されたコントラスト剤に対してゴールドなど別のカラーが設けられている。図 2 では結合されたコントラスト剤 32 は、血管の上部にひっついていて、コントラスト剤から得られる速度および / または輝度はマッピングされてイメージングされる。

20

【0053】

強調表示のさらに別の例として、付着したコントラスト剤と、貪食されたコントラスト剤とを区別するために別の色が使用される。ここでは信号特性の違いが使用されて、「ひっついた」バブルおよび「包み込まれた」バブルに別の色が割り当てられる。

【0054】

コントラスト剤は、脈管内にありまた組織と結合し得るため、択一的または付加的には組織構造それ自体により、結合されたコントラスト剤が識別される。組織に隣接するまたは組織と同じ位置にあるコントラスト剤は、結合している。B モードまたは別のモードのエッジ検出により、心臓または血管壁などのような流れのエリアに隣接する組織構造が識別される。画像における強調表示は、静止しているまたは緩慢に移動するコントラスト剤および組織構造に応じて行われる。静止しているまた緩慢に移動するコントラスト剤が組織構造から離れている場合、この位置における情報は強調表示されない。組織構造に隣接し、緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤から得られる輝度および速度は、強調表示される。

30

【0055】

画像における強調表示に対して付加的にまたはこれとは択一的に、区別したコントラスト剤に応じてイメージングまたはデータ処理が変更される。例えば、緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤に相応する位置に対する持続性 (persistence) は増大される。コントラスト剤から得られるエネルギー、速度または輝度に基づいて空間的に適合された持続性は、結合されたコントラスト剤の位置をより良好に強調表示または示すことができる。

40

【0056】

結合されたコントラスト剤の位置が、別の位置から区別されると、緩慢に移動するまたは静止しているコントラスト剤に関連しているこれらの位置に、コントラスト剤を崩壊する超音波パルスが伝送される。コントラスト剤を崩壊するこの超音波パルスは、出力が大

50

きく、周波数が異なり、帯域幅が異なり、パルス幅が長くされており、および/またはパルス繰り返し間隔が短くされており、これによってコントラスト剤はより一層破裂または破壊し易くなる。コントラスト剤が薬物を含む場合、この薬物は破壊によって放出される。択一的にはコントラスト剤は、治療用超音波により、処置すべて組織に結合される。このような治療用超音波により、コントラスト剤が破壊されると共に、このコントラスト剤によって識別された組織が処置されるのである。

【0057】

破壊のために伝送される音響エネルギーは、速く移動するコントラスト剤に関連付けられている位置において最小化される。例えば、伝送の焦点は、結合されたコントラスト剤に位置決めされるか、結合されたコントラスト剤によって位置決めされる。ユーザはカーソルまたは関心対象領域ROI (region of interest) を色分けされたエリアに位置決めして、一段と出力の高いパルスを手動で起動する。このシステムにより、カーソルまたはROIが使用されて適切にビームフォーミングが行われ、一段と出力の高いパルスが、色分けされた領域に送出され、全身への内容物の送達が最小化される。別の例としてユーザはボタンを押して、特定の色で識別されたすべての領域が、これらの一段と出力の高いパルスによって積極的に問い合わせられるようにする。このシステムにより、その開示内容がここに参考として組み込まれる米国特許明細書第6,474,148号のように、一段と出力の高いラインの焦点が上記の領域に自動的に合わせられる。別の例としては、移動するコントラスト剤に対する、緩慢または静止したコントラスト剤のエネルギーの比が十分に大きい場合、自動的な崩壊パルスが送達される。血管腔に対して血管壁の周りに識別されるピクセルの平均信号エネルギーにより、上記の比を決定することができる。自由に流動するコントラスト剤は、血管を通して流動することができるため、目標にされたコントラスト剤だけが破壊されて薬物送達される。ここでは手動でまたは自動的に形成された領域を使用することができる。

【0058】

超音波によってコントラスト剤を特徴付ける別のアプローチでは、コントラスト剤に応答する超音波信号の2つ以上の非線形周波数成分の相対的な強度が、動作20で決定される。受信した信号の非線形成分は動作14で得られる。図3には、受信した非線形基本波、第2高調波および第3高調波スペクトルに対して伝送スペクトルが示されている。分周波または超倍音などの別の相対的な振幅およびスペクトルを設けることも可能である。相対的な振幅は、コントラスト剤の1つ以上の特性に依存して変化し得る。2つ以上の非線形周波数成分の相対的な強度を監視することによって、コントラスト剤の集団内で種々異なる特性を一層特定して識別することができる。択一的な実施形態では、上記の相対的な強度は、非線形基本応答と非線形応答との間にある。

【0059】

1実施形態では、一連の伝送パルスが検出され処理された後、同じ受信信号から複数の成分または周波数帯域が同時に検出される。1つの[伝送]×[受信]シーケンスは[0.5 - 1 0.5]×[1 1 1]であり、ここで非線形基本波、第2高調波および第3高調波エネルギーが同時に検出される。異なる成分は、フィルタリングによって区別または分離される。比較的狭帯域なフィルタリングによって比の導出が容易になるのに対し、それほど狭帯域でないフィルタリングは、表示された画像に使用することができ、これにより、この表示された画像において最適な空間分解能を容易に維持することができる。

【0060】

別の実施形態では別個のテクニックが使用され、ここではこれらの別個のテクニックは、テクニック毎にユニークな周波数帯域を有する。別個のシーケンスにより、所望の周波数成分が得られる。成分A(非線形基本波、図3を参照されたい)だけを導出するため、シーケンス[0.5 - 1 1 - 0.5]×[-2 - 1 1 2]を使用することができる。それはこのシーケンスによって成分Bが抑圧されるからである。別の成分は、これとは異なる成分から形成することができる。最良の空間分解能を得るために広帯域の伝

10

20

30

40

50

送パルスが望ましいが、コントラスト剤を特徴付けるために単一の周波数帯域が望ましい場合、上記のような択一的なシーケンスが関心の対象となる。上記のシーケンスの例により、帯域 B における周波数の抑圧に起因して帯域 B における周波数の漏れが回避される。しかながら漏れを回避するためには、伝送パルスが比較的少ないシーケンスと比較してフレームレートを損失するという犠牲を払えば、択一的なシーケンスを使用することができる。

【 0 0 6 1 】

別の択一的な手法は、受信信号に異なる重み付けを適用し、伝送パルスの同じシーケンスを使用して 2 つ以上の成分を導出することである。例えば、上記の成分 A だけを導出する択一的なシーケンスを使用して成分 A を抽出する。[0 1 1 0] からなる 4 つの受信重み付けを使用することにより、フレームレートを損なうことなく成分 B が抽出される。それは付加的なパルスを送出する必要がないからである。

10

【 0 0 6 2 】

比、差分、和、乗算、これらの組み合わせまたは別の関数によって上記の相対的な強度が示される。1 実施形態において、比は、受信信号の非線形基本成分に対する第 2 高調波の比である。例えばこの比により、付着したコントラスト剤を検出することができる。それは、付着したコントラスト剤の、非線形基本波に対する第 2 高調波比は小さくなり得るからである。比の閾値により、流動コントラスト剤と、結合されたコントラスト剤とが区別される。

【 0 0 6 3 】

図 4 には受信信号のスペクトルおよびシステムブロック図が示されている。スペクトルのプロットにおいて、異なる 2 つのスペクトルが示されており、1 つは自由に流動するコントラスト剤に対するものであり、別の 1 つは結合されたコントラスト剤に対するものである。内皮に付着したコントラスト剤または貪食されたコントラスト剤は、自由に流動するコントラスト剤に比べて、第 2 高調波信号が小さく、また相対的に非線形基本波信号が大きい。破線で示された矩形領域は、周波数を示しており、これらの周波数以上ではフィルタによって 1 つの帯域が別の帯域に対して選択される。トランスデューサからの信号は、図 4 の下側に示したように異なる 2 つのパスで処理され、各々は変調ステージ「demod」と、ベースバンドフィルタ「BBF」と、コントラスト固有の検出法（例えば、マルチイベントシンセシス処理を使用するコントラストパルスシーケンシング法（CPS contrast pulse sequencing））とを有しており、これによって所望の周波数帯域において情報が分離される。動作 1 4 に対して述べた上記の非線形基本波検出は、異なる周波数帯域の各周波数帯域における信号に対して実行される。ルックアップテーブル、プロセッサまたは別の回路によって上記の比が出力される。比に基づく単独の検出または動き検出と組み合わせた検出が使用されて、静止しておりかつ基本波に対する高調波の比が小さいコントラスト剤が強調表示される。

20

【 0 0 6 4 】

別の実施形態では、第 3 高調波に対する第 2 高調波の比が決定される。この比によって、コントラスト剤のサイズが区別される。例えば与えられた周波数およびメカニカルインデックスに対し、比較的大きな比は、コントラスト剤が比較的小さいことを表す。

40

【 0 0 6 5 】

別の実施形態では、1 つ以上の非線形成分に対する 2 つ以上の非線形周波数成分の比が決定される。例えば、非線形基本波信号に対する、第 2 および第 3 高調波信号の和信号の比が決定される。複数の非線形の次数（order）が単一の非線形の次数と比較されて、一層多くの情報を含む比較的広帯域の信号を有する情報内容が一層増大する。付着したコントラスト剤は、付着した細胞からの減衰に起因して、高次の非線形の振る舞いを余り示さない。別の比の組み合わせも可能である。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態では上記の比によって、異なるタイプのコントラスト剤が区別される。非線形イメージング用の 3 つのパルスからなるシーケンスに対して 1 . 7 M H z の伝送周波

50

数および腹部トランスデューサ (abdominal transducer) があれば、非線形の基本成分 A、第 2 高調波成分 B および第 3 高調波成分 C から十分なエネルギーを得ることができ、コントラスト剤を比によって区別することができる。伝送パルスは、1 サイクル、1 サイクル半、2 サイクル、3 サイクルまたは別のサイクル数を有する。比較的帯域が狭く比較的長いパルス (例えば約 3 または 4 サイクル) により、一意の周波数成分を良好に分離することができる。パルス毎の狭帯域フィルタリングも成分を分離することができる。コントラスト剤が異なれば、応答も異なり得る。例えば Definity, Sonovue, Sonazoid は異なる応答を有し得る。最大 0 dB に対して伝送出力レベルが約 -20 dB 以上であれば、異なるコントラスト剤間の比も同様になる。これらの伝送レベルは、コントラスト剤の破壊に関連しており、また伝送パルス間の LOC (loss of correlation) が主の信号成分であることを示す。マイクロバブル間の非線形性における一意の差分は、高い信頼性で検出することはできないことがある。約 -20 dB の伝送出力レベル以下では、比を使用すれば差分により、異なるマイクロバブルを識別することができる。非線形の応答における差分は、マイクロバブルのタイプを特徴付けるのに使用可能である。別のトランスデューサ、周波数、フィルタ、伝送出力および / または伝送パルスシーケンスに対する特性の違いも使用可能である。

10

【0067】

別の実施形態においてコントラスト剤の特性は、帯域幅に応じて区別される。線形基本成分の伝送周波数と比較した非線形基本成分の帯域幅により、コントラスト剤の特性を区別することができる。例えば、付着したコントラスト剤は、非線形性を余り示さないため、ノイズ下限値 (noise floor) を上回る特定のデシベルレベルにおいて帯域幅を測定することにより、あらかじめ定められた閾値以下の場合に付着が示される。さらに付着されたコントラスト剤は、貪食されたコントラスト剤よりも非線形性を示さないため、帯域幅も異なり得る。帯域幅とは択一的に相対的な中心周波数により、コントラスト剤の特性を区別する。伝送された波形と比較した線形または非線形基本信号の中心周波数により、コントラスト剤の特性を区別することができる。例えば、中心周波数の関係によって、白血球細胞によって捕捉されたまたは組織内に管外溢出したコントラスト剤と、別のコントラスト剤とを区別することができる。

20

【0068】

図 1 の動作 18 では画像は相対的な強度の関数として形成される。区別されたコントラスト剤に相応する空間位置または情報、例えばエージェントのタイプまたは結合されたコントラスト剤が強調表示される。例えば、1 成分の信号強度、相対的な強度を決定する関数の出力 (例えば、比)、または位置に関連して別に検出した値が画像にマッピングされる。マッピングされた情報は、ディスプレイ上で、例えば B モードまたはドップラモード画像にスーパーインポーズされるか、独立した画像として表示される。異なる比の値は、異なる色を使用することなどによってディスプレイ上で異なった強調表示を行うことができる。例えば、非線形の情報から形成される B モードまたはドップラ画像はさらに、付加的で一意的な色によって色分けされ、新たな特性またはコントラスト剤特性が強調表示される。択一的には B モード、ドップラまたはコントラスト剤特性は、区別されたコントラスト剤特性を識別した位置毎に別個にマッピングされる。

30

40

【0069】

図 1 の動作 22 により、超音波によってコントラスト剤を特徴付ける別のアプローチが得られる。1 領域におけるコントラスト剤の信号強度は、時間の関数として超音波によって監視されて、慣用のウォッシュインまたはウォッシュアウトタイムコース (wash-in or wash-out time course) を越えて良好にエージェントの振るまいを特徴付けることができる。コントラスト剤の信号強度が弱くまるか、または同じタイプの別のコントラスト剤よりも弱い場合、これらのコントラスト剤は結合されている可能性がある。空間的なトラッキングを行おうとまたはこれを行わなくても、返されたイメージング信号の絶対的な強度により、これらコントラスト剤が結合されているか否かが示される。コントラスト剤の信号強度を同じ位置で時間にわたって比較することにより、この信号強度は、結合状態に

50

起因して変化し得る。コントラスト剤から得られる信号強度の変化または変化量の閾値によりって結合状態が示される。血管壁に付着したコントラスト剤は、あまり拡張および収縮せず、非線形の信号をあまり生成せず、返される非線形信号エネルギーを小さくする。

【0070】

コントラスト剤は、異なる時間にスキャンされ、返される信号強度は、状態の変化に起因してコントラスト剤毎に異なる。組織は移動し得るため、1つ以上の位置、例えば複数の位置の1つ以上の領域が追跡されることになり得る。スペックルまたは構造は、相関または別の類似性についての関数を使用して追跡することができる。コントラスト剤または関連した組織の位置は変わるため、コントラスト剤または組織は、時間の関数として別の位置に追跡される。追跡された領域に対して信号強度の比較が行われるため、空間的なレジストレーションが改善される。

10

【0071】

動作18では異なる時間の信号強度の関数として画像が形成される。比較的信号強度の小さいコントラスト剤は、比較的信号強度の大きいコントラスト剤に対して強調表示される。択一的には比較的信号強度の大きいコントラスト剤が強調表示される。信号がコントラスト剤のタイプおよび状態の両面から色分けされる強調表示には、実質的に線形なスケールに沿った異なる輝度または別の一般的な変化ではなく、異なる色分け方式を使用する。実質的に非線形なマッピング（例えば色なし、異なる色、指數的、または別の非線形の組み合わせ）によって、特性の異なるコントラスト剤が強調表示される。

【0072】

20

図5には超音波によってコントラスト剤をイメージングするシステムが示されている。このシステムには送信ビームフォーマ44、受信ビームフォーマ46と、ビームフォーマコントローラ48と、トランスデューサ42と、検出器50と、記憶装置52と、ディスプレイ54と、プロセッサ56とが含まれている。付加的なコンポーネント、異なるコンポーネントを設けたり、コンポーネントを減らすことができ、例えば、記憶装置52のないシステム、またはスキャンコンバータまたは付加的な検出器を有するシステムを設けることが可能である。このシステムは、1実施形態において医用診断超音波イメージングシステムであるが、同じまたは別のモダリティ（超音波）の別のイメージングシステムも使用可能である。このシステムは、超音波によってコントラスト剤を特徴付ける3次基本波における情報を得るためのコントラストパルスシーケンス（CPS contrast pulse sequence）または別の検出法を備えている。

30

【0073】

送信ビームフォーマ44および受信ビームフォーマ46は、超音波送信、送信ビームフォーマ、受信ビームフォーマ、加算器、フィルタ、アナログ回路、デジタル回路またはこれらの組み合わせである。送信ビームフォーマ44および受信ビームフォーマ46は、例えばパルスのシーケンスを送信し応答のエコーを受信することによって、3次基本波応答を表す超音波データを得ることができる。送信ビームフォーマ44および受信ビームフォーマ46は受信ビーム毎に超音波データを形成する。受信器は、適切な位相および/または時間遅延を個々の受信信号に適用して、受信信号が関心対象領域内で所望の位置において可干渉に加算されるようにする。異なるパルスに応答した受信ビームを合成することによって、3次基本波情報が得られる。択一的には別の非線形または線形の応答が使用される。

40

【0074】

トランスデューサ42は、所望の任意の形態とすることが可能である。トランスデューサ42は、圧電または容量性メムブラン素子の1-、1.25-、1.5-、1.75-または2次元アレイとすることができ。

【0075】

上記のように伝送信号の振幅および位相は制御されて、所望のコントラストパルスシーケンスまたは別の送受信パターンまたはスキャンが得られる。例えば送信器出力および位相制御を行うビームフォーマコントローラ48により、送信ビームフォーマ44および受

50

信ビームフォーマ４６に制御信号が加えられて、所望の出力および位相の伝送パルスおよび相応する受信ビームが形成される。送信器出力は、例えば、個々のトランスデューサ素子に加えられる電圧を調整する、または特定のパルスを形成するために使用されるトランスデューサ素子（または送信アパーチャ）の数を調整するなどの任意の適切な手法で変更することができる。

【００７６】

非線形の基本波または高調波の超音波データを得るため、受信ビームフォーマ４６には、ラインメモリおよび加算器またはフィルタが含まれており、これにより、伝送に 응답して信号が合成される。受信器から得られビーム形成された信号は、ラインメモリまたはフィルタバッファに格納される。ラインメモリまたはバッファは、物理的に分かれた記憶装置として形成することができ、または択一的に共通の物理的な装置の選択された位置として形成することもできる。与えられたシーケンスに対してビーム形成された信号は、ラインメモリまたはバッファに記憶され、つぎに重み付き加算器において重み付けされて加算される。重み付き加算器は、ビームフォーマコントローラ４８によって制御され、例えば、受信振幅および位相重み付けなどが制御され、重み付き加算器において使用される振幅および位相の両方に対する重み付け値が得られる。上記の記憶装置および加算器は、アナログまたはデジタル技術を使用して実現可能である。重み付き加算器は、以下に説明する任意の１つの手法で、別個にビーム形成された受信信号を重み付けすることによって合成出力信号を形成する。与えられた空間位置に対する合成出力信号は、非線形の基本または別の周波数応答に関連するサンプルである。

10

20

【００７７】

上述の例において合成出力信号は、ビーム形成されていた受信信号を重み付きで加算することによって形成されていた。この重み付きの加算は、基本周波数帯域、中間周波数（*I F* intermediate frequency）または無線周波数（*R F* radiofrequency）においてまたビーム形成の前または後に行うことができる。同様に上記の重み付きの加算は、スキャンコンバージョンの前か後のいずれかで行うことができる。択一的には線形の基本応答は、ラインメモリまたはバッファおよび加算器を用いて得ることができるが、またこれらがなくとも得ることができる。

【００７８】

検出器５０は、Ｂモード検出器、ドップラ検出器、パルス波ドップラ検出器、相関プロセッサ（*correlation processor*）、フーリエ変換プロセッサ、特定用途向けＩＣ、汎用プロセッサ、制御プロセッサ、ＦＰＧＡ（*field programmable gate array*）、デジタル信号プロセッサ、アナログ回路、デジタル回路、これらの組み合わせ、またはビーム形成された超音波サンプルから、表示のための情報を検出する別の公知の装置または後に開発される装置である。１実施形態において検出器５０は、同じ領域またはゲート位置（*gate location*）を表す複数のサンプルからの高速フーリエ変換を実行する。各サンプルは、３次基本波または別の非線形の周波数に対する応答であるため、パルス波ドップラ表示は非線形の応答情報から形成することができる。

30

【００７９】

別の実施形態では検出器５０は、超音波データまたはサンプルに依存して速度、方向および／またはエネルギー値を推定することができる。２つ以上のサンプルまたは合成信号が検出器５０に入力される。検出器５０により、自己相関関数の第１および第２の係数が決定される。１次の係数によってエネルギーが、また２次の係数によって速度が推定される。方向は、速度値から符号を保持して大きさを取り除くことによって導出される。速度および／またはエネルギーを推定するための別の計算、例えば相互相関またはフーリエ変換などを使用することができる。

40

【００８０】

記憶装置５２は、ルックアップテーブル、バッファ、ランダムアクセスメモリ、リードオンリメモリ、これらの組み合わせまたはデータまたはルックアップテーブルを記憶するための別の公知の装置または後に開発される装置である。記憶装置５２は、ディスプレイ

50

マップ (display map) を記憶することができる。このディスプレイマップは、エネルギー、速度、輝度、比またはこれらの組み合わせなどに対する別個のディスプレイマップなどの任意の形態をとることができる。択一的な実施形態ではプロセッサにより、1つ以上のデータ入力源から表示値が計算される。出力データには、区別されたコントラスト剤特性に基づいて強調表示される位置が含まれる。

【0081】

ディスプレイ54は、CRT、モニタ、LCD、フラットパネル、プロジェクタまたは別の表示装置とすることが可能である。ディスプレイ54は、画像表示するための表示値を受信する。表示値は、1次元画像、2次元画像または3次元表示としてフォーマットされる。

10

【0082】

プロセッサ56は、ビームフォーマコントローラ48、検出器50および/または記憶装置52の動作を制御する。プロセッサ56は、画像に重ね合わせるためのテキストなどのグラフィックを形成することができる。1実施形態においてプロセッサ56は、検出器50または受信ビームフォーマ46から情報を受信して、異なる特性を区別する。例えば、プロセッサ56は、コントラスト剤と速度情報とを組み合わせ、実質的に静止しているコントラスト剤を識別する。別の例においてプロセッサ56は、コントラスト剤から非線形周波数帯域の比または絶対信号強度を決定する。択一的には受信ビームフォーマ46、検出器50および/または記憶装置52によってこのアプローチが実現される。

【0083】

上記の処理、方法および/または手法を実現するための命令は、コンピュータ読出可能記憶媒体またはメモリ、例えばキャッシュ、バッファ、RAM、リムーバブル媒体、ハードドライブまたは別のコンピュータ読出可能記憶媒体に設けられる。コンピュータ読出可能媒体にはさまざまなタイプの揮発性および不揮発性記憶媒体が含まれる。図面またはここに示した機能、動作またはタスクは、上記のコンピュータ読出可能記憶媒体に記憶された1つ以上の命令セットに応答して実行される。機能、動作またはタスクは、命令セット、記憶媒体、プロセッサまたは処理ストラテジの特定のタイプとは無関係であり、単独または組み合わせで動作するソフトウェア、ハードウェア、集積回路、ファームウェア、マイクロコードなどによって実行可能である。同様に処理ストラテジにはマルチプロセス処理、マルチタスク処理、並列処理などを含むことができる。1実施形態において、上記の命令はリムーバブルメディア装置に記憶されてローカルまたはリモートシステムによって読み出される。別の実施形態では上記の命令は遠隔地に格納されて、コンピュータネットワークまたは電話回線を介して伝送される。さらに別の実施形態では上記の命令は、所定のコンピュータ、CPU、GPUまたはシステム内に格納される。

20

30

【0084】

ここまで本発明をさまざまな実施形態に基づいて説明したが、本発明の範囲を逸脱することなく多くの変更および修正を行い得ることを理解されたい。したがって上記の詳細な説明は、制限ではなくむしろ説明と見なされるべきであること、また本発明の精神および範囲を定めるのは、同等のものすべてを含めた添付の特許請求の範囲であると理解されるべきである。

40

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】コントラスト剤を特徴付ける1つ以上の方法の1実施形態のフローチャートである。

【図2】強調表示されたコントラスト剤によって生成された画像の例である。

【図3】コントラスト剤に応答して受信された非線形エネルギーのグラフ表示である。

【図4】周波数応答の違いのグラフ表示およびこれら違いに応じてコントラスト剤を特徴付ける、関連したシステムのブロック図である。

【図5】コントラスト剤を超音波で特徴付けるシステムの1実施形態のブロック図である。

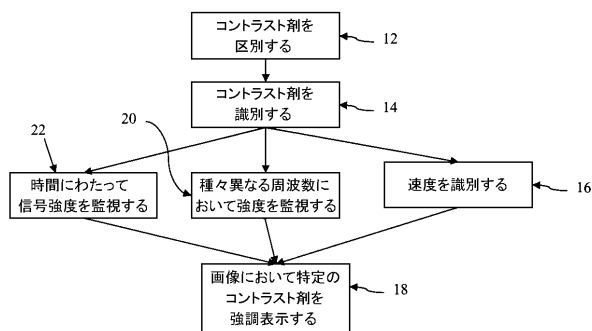
50

【符号の説明】

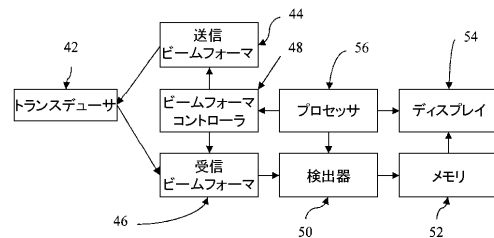
【 0 0 8 6 】

42 トランスデューサ、 44 送信ビームフォーマ、 46 受信ビームフォーマ、
 48 ビームフォーマコントローラ、 50 検出器、 52 記憶装置、 54
 ディスプレイ、 56 プロセッサ

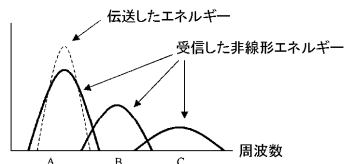
【図 1】



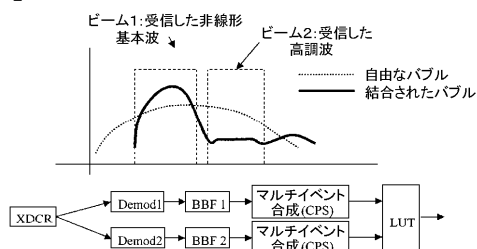
【図 5】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

(74)代理人 100099483

弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 パトリック ジェイ フィリップス

アメリカ合衆国 カリフォルニア サニーヴェイル キャロル ストリート 4 6 1

(72)発明者 ジェームス イー チョマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア サン フランシスコ アッシュベリー ストリート 1 1 2 8

(72)発明者 イスマイル エム グラカー

アメリカ合衆国 カリフォルニア レッドウッド シティ クウォーツ ストリート 4 7 5

F ターム(参考) 4C601 DD14 DE10 JC06

5B057 AA07 BA05 CA08 CA12 CA16 CB08 CB12 CB16 CE03 CH18

DA07 DA16 DB09

(54)【発明の名称】コントラスト剤を超音波によって特徴付ける方法およびコントラスト剤を超音波によって特徴付けるためにプログラムされたプロセッサによって実行可能な命令を表すデータが記憶されたコンピュータ読み出し可能記憶媒体

【 外国語明細書 】

Title of Invention

A method for characterizing contrast agents with ultrasound and a computer readable storage medium having stored therein data representing instructions executable by a programmed processor for characterizing contrast agents with ultrasound

Detailed Explanation of the Invention**BACKGROUND**

The present embodiments relate to characterizing contrast agents. In particular, ultrasound distinguishes between different contrast agents, such as different types or different binding states.

Information at nonlinear frequencies, such as a cubic or nonlinear fundamental frequency, is detected by varying the transmit amplitude and phase associated with combined echo signals. Some techniques for detecting nonlinear fundamental information are disclosed in U.S. Patent Nos. 6,494,841, 6,602,195, 6,632,177 and 6,682,482, the disclosures of which are incorporated herein by reference. The same or other nonlinear detection technique, such as phase or pulse inversion or pulse inversion Doppler, detects second harmonic nonlinear information. The nonlinear information, such as the nonlinear fundamental and second harmonic information, is generally specific to ultrasound contrast agents since contrast agents produce stronger nonlinear response and the transducer and tissue produce less nonlinear response. Some nonlinear detection techniques are more specific to contrast agents like those that detect nonlinear fundamental signals. The information provides improved tissue clutter rejection, allowing for imaging more specific to contrast agents. For example, small vessels within tissue may be more easily imaged or identified using nonlinear fundamental information.

U.S. Patent No. 6,638,228, the disclosure of which is incorporated herein by reference, provides for contrast agent enhanced color-flow imaging. Power modulation or amplitude variation of the transmit pulses is used to obtain velocity information about moving contrast agents. A color Doppler estimator is used to detect the nonlinear signals from contrast agents with the purpose of suppressing signals from stationary or slowly moving objects.

Academic researchers and clinicians are working with contrast agents to detect, monitor response to therapy, and deliver drugs to diseased tissue such as atherosclerotic plaques in arteries. These studies utilize standard contrast agents as well as specially designed targeted contrast agents that bind to corresponding proteins on the endothelium or plaque. As one of many examples where contrast agents can be indicative of more than just where blood is flowing, contrast agents can attach to damaged endothelial cells within a vessel. Scanning electron microscopy and ultrasound contrast agent nonlinear fundamental information show contrast agents attached to a pig's carotid when the endothelium was damaged. Increased enhancement in contrast agent ultrasound detection is observed on the wall of the vessel. No contrast agents were observed attached to the control (non-injured) endothelium.

BRIEF SUMMARY

By way of introduction, the preferred embodiments described below include methods, systems, computer readable media and instructions for characterizing contrast agents with ultrasound. Flowing or unbound contrast agents are distinguished automatically from bound or relatively stationary contrast agents. The bound, phagocytosed, or relatively stationary contrast agents are highlighted on a display. Phagocytosed agents may be distinguished from attached agents. A processor distinguishes different types of contrast agents or contrast agents in different binding states with relative signal strength or velocity. Monitoring absolute signal strength as a function of time may indicate binding. Any one or more of these features may be used.

In a first aspect, a method characterizes contrast agents with ultrasound. Relatively rapidly moving contrast agents are distinguished from stationary or relatively slowly moving contrast agents with a processor responsive to ultrasound signals. Information from the stationary or slowly moving contrast agents is highlighted relative to the rapidly moving contrast agents.

In a second aspect, a computer readable storage medium has stored therein data representing instructions executable by a programmed processor for characterizing contrast agents with ultrasound. The instructions are for rejecting

information associated with flowing contrast agents, identifying information associated with bound, attached, or phagocytosed contrast agents, and generating an image as a function of the information associated with bound contrast agents.

In a third aspect, a method characterizes contrast agents with ultrasound. A relative strength of two or more nonlinear frequency components of ultrasound signals responsive to contrast agents is determined automatically. An image is generated as a function of the relative strength.

In a fourth aspect, a method characterizes contrast agents with ultrasound. Signal strength of contrast agents in a region is monitored as a function of time with ultrasound. An image is generated as a function of signal strength at different times.

The present invention is defined by the following claims, and nothing in this section should be taken as a limitation on those claims. Further aspects and advantages of the invention are discussed below in conjunction with the preferred embodiments and may be later claimed alone or in combination.

DETAILED DESCRIPTION OF THE DRAWINGS AND PRESENTLY PREFERRED EMBODIMENTS

The components and the figures are not necessarily to scale, emphasis instead being placed upon illustrating the principles of the invention. Moreover, in the figures, like reference numerals designate corresponding parts throughout the different views.

For targeted drug delivery, it is desirable to detect a region where the bubbles have been captured, such as detecting contrast agents captured on atherosclerotic plaque. A drug-delivery pulse of ultrasound is delivered to the region. Contrast agents bound to the targeted area are broken to release drugs or increase uptake while minimizing the breakage of contrast agents in other regions, such as free-flowing contrast agents. This approach reduces systemic delivery and increases relative delivery to the targeted area compared to the rest of the body.

Academic research and/or clinical markets may use targeted contrast agents. Imaging contrast agent attachment and drug delivery efficiency may be desired. By characterizing contrast agents by type or state, direct 'delivery' ultrasound pulses are guided in space and time. Other uses may be provided.

Non-moving contrast agents are detected, and regions where non-moving contrast agents are detected are color coded or highlighted to the user. One differentiator between contrast agents that have attached to the endothelium or phagocytosed compared to those that are free is the velocity of the contrast agent. Free flowing contrast agents tend toward the center of a vessel because the lowest shear rate is in the middle of the vessel. Velocity identifies bound contrast agents since free contrast agents likely do not remain on the edge of a vessel in a slowly moving or stationary condition. The combination of velocity information and detected signal information can better discriminate between bubble types or bubbles that are attached or captured.

Alternatively or additionally, the ratio of two or more nonlinear frequency components identifies contrast agents more specifically. Colors are assigned to unique values of the ratios and superimposed on an image.

Alternatively or additionally, changes in the received echoes due to attachment are detected. Contrast agents bound to the endothelium, phagocytosed by white blood cells, or tethered to any physiologic boundary exhibit different behavior than free contrast agents due to the change in the boundary condition around the contrast agent. This change in boundary condition may increase the resonant frequency and reduce the received echo intensity compared to free contrast agents. The change in boundary condition in a contrast agent bound to the endothelial wall generates a narrowband component near the transmitted center frequency in addition to higher frequency components. In comparison, a free contrast agent generates a wider band response. The signal from contrast agents taken into cardiac myocytes decreases in signal amplitude compared to free bubbles.

Figure 1 shows a method for characterizing contrast agents with ultrasound. The method includes three different approaches to characterizing the same or different types, states or other characteristics of contrast agents. One approach monitors changes in signal strength (act 22), another monitors signal strength at different frequency bands (act 20) and the other identifies velocities associated with contrast agents (act 16). The three different approaches are used separately or in any combination of two or more. Other approaches may be provided,

such as determining an absolute value. Additional, different or fewer acts may be provided, such as using any of the approaches with or without highlighting or imaging.

In act 12, a processor collects information about and distinguishes between contrast agent characteristics. Any distinction may be of any property. For example, ultrasound response distinguishes between different types of contrast agents, different sizes of contrast agent, different states of contrast agent (e.g., free flowing, bound, attached, or phagocytosed), or different contents of contrast agents. The distinction is performed automatically, such as by a processor in response to user activation of a drug delivery or other contrast agent related application. User input may assist the processor, such as the user inputting the types of contrast agents for assisting automatic identification of different contrast agents.

The processor is responsive to ultrasound signals. Acoustic energy is transmitted. Some of the acoustic energy reflects from the contrast agents within a patient. To avoid destruction of the contrast agents, the transmitted energy has a low mechanical index, has a frequency or has another power characteristic (e.g., pulse length) less likely to destroy the contrast agents. Alternatively, the acoustic energy has a higher mechanical index purposefully destroying or bursting contrast agents or resulting in acceptable destruction.

The contrast agents are applied intravenously or through other techniques. Any now known or later developed contrast agent may be used. The contrast agents are microspheres, microbubbles or other small structures which respond to acoustic energy by bursting, vibrating or reflecting the energy. The contrast agents may include or be formed from materials or substances with medicinal qualities, such as a medication for breaking up plaque or interacting with specific tumors or other cell types. Alternatively, the contrast agents have no medicinal substances. More than one type of contrast agent may be in the patient. The contrast agents are applied during an imaging session, such as a 15 minute to one-hour procedure for examining a patient during a visit or medical procedure.

In one approach represented by acts 14 and 16, the contrast agents are distinguished between flowing contrast agents and bound contrast agents. Bound

agents may be attached to cells or phagocytosed by cells. Information from the flowing contrast agents is rejected, not used or relatively reduced in influence, and information from the bound contrast agents is identified, or vice versa. Bound contrast agents are stationary or relatively slowly moving as compared to free flowing contrast agents. Fluids, such as blood, continuously or periodically move faster than the tissue or other structures adjacent to the blood. Contrast agents bound to the tissue or other structure move slower than contrast agents flowing with the blood or do not move. Signal from stationary or slowly moving contrast agents may then be highlighted in act 18. Differentiation may also be made between agents that are attached versus phagocytosed by using different highlighting.

In act 14, ultrasound energy from contrast agents is separated or distinguished from ultrasound energy from tissue or fluid. The distinction or separation identifies the contrast agents relative to fluid and/or tissue. Second harmonic imaging, such as with filtering or pulse inversion, may be used. Contrast pulse sequencing (CPS) that detects nonlinear fundamental energy may be used. Other now known or later developed techniques providing contrast between tissue and/or fluid from contrast agents may be used.

In one embodiment, the contrast agent detection techniques disclosed in one or more of U.S. Patent Nos. 6,494,841, 6,602,195, 6,632,177, 6,682,482, 6,638,228, or _____ (Application No. _____ (Publication No. _____ (Attorney Docket No. 2004P08012US))), the disclosures of which are incorporated herein by reference, are used. Flowing and bound contrast agents are located as a function of nonlinear (e.g., cubic) fundamental or other nonlinear response. Nonlinear fundamental signals responsive to contrast agents are detected by combining the ultrasound signals received in response to transmissions with different amplitude levels, such as in response to transmission of three or more pulses (i.e., triplet). For example, energy at the nonlinear or cubic fundamental is primarily, substantially or almost entirely responsive to contrast agents. The energy at the nonlinear or cubic fundamental includes less, little or no response to tissues or fluid. The transmit, receive and combination of different pulses identifies contrast agents from tissue and fluids. By using different amplitudes and/or phases on transmit

and/or receive, the desired response characteristics may be provided.

In act 16, the velocity of the contrast agents is identified. A sequence of or multiple triplets (or other subset) are transmitted to identifying contrast agents. A sequence of received signals representing nonlinear fundamental or harmonic response of contrast agents with less information from tissue or fluid results. For example, a color Doppler like sequence disclosed in U.S. Patent Nos.

_____ (Attorney Docket No. 2004P08012) or 6,638,228 is used. Detection of the nonlinear fundamental or other harmonic is repeated, providing a sequence of data for motion estimation. The sequence of information allows detection of motion in nonlinear fundamental signals uniquely generated by contrast agents. Since tissue is rejected in act 14, velocity estimation of contrast agent is performed with non-linear fundamental signals (i.e., contrast agents only). Other sequences of information from act 14, such as second harmonic or linear fundamental corresponding to identified contrast agents, may be used to estimate velocities.

Using Doppler processing, correlation or other estimation, the velocities of the flowing and bound contrast agents are estimated. To distinguish bound contrast agents from flowing contrast agents, information from contrast agents above a threshold velocity is removed or reduced. A clutter filter set to reduce high velocities, such as associated with Doppler tissue imaging, may alternatively isolate or relatively enhance information from bound contrast agents. Velocity parameter estimates are used to reject the signal from moving contrast agents and highlight stationary or relatively slowing moving contrast agents.

In one embodiment of acts 14 and 16, a sequence of pulses is transmitted (TX). The sequence of pulses is transmitted along or adjacent to a scan line, L1. The sequence of pulses is used to form a plurality of samples for estimating velocity of contrast agent as a function of the cubic fundamental of the echo signals. The velocity is responsive to echoes from each of the pulses of the sequence.

Cubic fundamental signals can be obtained by transmitting an exemplary three pulses with varying amplitude and phase. A plurality of pulses having at least two different amplitude levels and at least two of the plurality of pulses having opposite phases are transmitted. For example, the sequence of pulses to obtain cubic

fundamental information for a single sample for each depth location along a line is represented as $[\frac{1}{2} -1 \frac{1}{2}]$. The magnitude (i.e., $\frac{1}{2}$ versus 1) represents amplitude and the polarity (i.e., negative versus positive) represents the relative phasing, here a 180 degree difference. $[\frac{1}{2} 1 \frac{1}{2}]$ as well as other sequences with or without polarity changes or with different amplitude differences may also be used. It is preferred that the $\frac{1}{2}$ amplitude pulses are achieved by using a subset of the full aperture, such as even or odd elements of the aperture, so may be represented as $\frac{1}{2}e$ for the even elements and $\frac{1}{2}o$ for the odd elements. Other aperture groupings to obtain the desired amplitude may be used.

A sample is formed by combining signals responsive to the transmitted pulses. In one embodiment, the signals for each pulse are equally weighted and summed, but unequal weighting with or without phase shifts may be performed for the combination of received signals. A sample is represented as Y_N . Each sample is formed from a unique combination. In one embodiment, the transmit pulses used for a given sample are used only for that sample. Alternatively, one or more pulses are used for different samples. Table 1 shows a contrast pulse transmit sequence along one scan line with receive filtering using shared pulses.

Transmit sequence	$\frac{1}{2} e$	-1	$\frac{1}{2} o$	-1	$\frac{1}{2} e$
Received point	X_0	X_1	X_2	X_3	X_4
Receive weight Y_0	1	1	1		
Receive weight Y_1		1	1	1	
Receive weight Y_2			1	1	1

Table 1

The X_n corresponds to the order of transmission of the five pulses along the scan line. The "1" values are the weights applied to receive signals. The location of the "1" corresponds to the transmit pulses and associated received signals to be weighted. In table 1, three sets of samples Y_0 , Y_1 and Y_2 for a same scan line are output.

The three samples are output from the filter block into the detector, such as a color Doppler autocorrelation detection processor. The velocity is estimated in act 16 as a function of the three samples or combined signals.

The Y_1 samples of Table 1 may have poor linear fundamental rejection,

and may contaminate the detected agent energy and velocity estimates. The input receive signals may be reordered for input to a fixed clutter filter, and color Doppler detection performed with two desired points. Table 2 represents using the same transmit sequence, but reordering the resulting received signals for combination into two sets of samples.

Transmit sequence	$\frac{1}{2} e$	$\frac{1}{2} o$	-1	-1	$\frac{1}{2} e$
Received point	X_0	X_2	X_3	X_1	X_4
Receive weight Y_0	1	1	0	1	
Receive weight Y_1		1	1	0	1

Table 2

Alternative methods to discard or avoid the undesired output samples include decimation filtering and generalized matrix filtering. Other desired combinations responsive to cubic fundamental information input to the autocorrelation operation may be used.

Many sequences can be used to compute cubic fundamental sensitive contrast agent velocity. Additional points can be added to the sequences to improve the quality of the velocity estimates, such as shown in table 3.

Transmit sequence	Clutter filter	Est. samples	reorder pattern
$\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ -1 $\frac{1}{2}e$	[1 0 1 1]	2	0,2,3,1,4
$\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ $\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$	[1 0 1 0 1]	2	0,2,4,1,3,5
$\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ $\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$ $\frac{1}{2}e$ -1 $\frac{1}{2}o$	[1 0 0 1 0 0 1]	3	0,3,6,1,4,7,2,5,8
$\frac{1}{2}e$ 1 $\frac{1}{2}o$ 1 $\frac{1}{2}e$	[-1 0 1 1]	2	0,2,4,1,3

Table 3

In table 3, the estimate samples represent the number of sets of combined signals or samples output for velocity estimation. The clutter filter represents the weighting for a moving window applied to the received signals of the transmit pulses to obtain the samples. The reorder pattern is provided to present the desired data to the clutter filter for forming the samples. Other orders may be used.

Sequences may be adapted to provide improved sensitivity for low velocities in act 14. The pulses are spaced unequal distances apart in time within the sequence. For example, pulses for detection of cubic fundamental information are transmitted closer together in time than pulse sets for estimation of the velocity. Since different transmitted pulses are used for different samples, the sequence of pulses along a line or adjacent lines may provide pulses used for each sample at a high rate (i.e., relatively close spacing in time), but with the pulses for different samples used for velocity estimation spaced farther apart in time.

In one embodiment, the spatial distribution of pulses of a sequence is obtained by interleaving pulses for other sequences. For example, pulses of a sequence used for forming samples on different, such as adjacent, scan lines are transmitted interleaved with pulses for a given scan line. The interleaving provides for a different number of pulses from other sequences being between two different sequential pairs of the pulses of a given sequence, resulting in variation of the time between pulses of the given sequence where a sequence is associated with pulses for two or more samples to be used for estimating a velocity.

In one embodiment for interleaving, equal spacing in time between the pulses is used. This interleaving is similar to interleaving for low velocity scale settings for conventional color Doppler. For example, if the flow sample interleave ratio (FSIR) is 3 (i.e., data for three spatially distinct scan lines are acquired in an interleaved fashion) and the sample count (i.e., number of pulses per scan line) is 6, then the total of 18 firings are acquired with the following ordering:

spatial line: 1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3
 |—PRI—|

By convention, the PRI is defined as the time interval between pulses for the same spatial location. It corresponds to the velocity scale set by the user. A 6-pulse contrast pulse sequence with the same interleaving sequence showing the aperture-weighting pattern is provided as:

$$1^{(1/2e)} 2^{(1/2e)} 3^{(1/2e)} 1^{(-1)} 2^{(-1)} 3^{(-1)} 1^{(1/2o)} 2^{(1/2o)} 3^{(1/2o)} 1^{(1/2e)} 2^{(1/2e)} 3^{(1/2e)} 1^{(-1)} 2^{(-1)} 3^{(-1)} 1^{(1/2o)} 2^{(1/2o)} 3^{(1/2o)}$$

The time between individual firings is PRI/3, or more generally PRI/FSIR.

By acquiring contrast pulse sequences with a long PRI, the velocity resolution for low velocities is increased. For example, the sample correlation is between complex clutter filter output samples that are 3*PRI apart in time. Sensitivity to linear fundamental clutter may be increased in the interleaving cases as well as the possibility of incoherence due to motion within the three pulses of the coherently combined triplet (i.e., three pulses used to form one set of samples along a scan line) because of the longer PRI. To avoid this unwanted sensitivity, the pulses used for a given sample are maintained closer in time, providing unequal temporal spacing of pulses of the sequence. For example, at least six first pulses are transmitted. The six pulses correspond to two triplets or two sets of pulses where each set has at least two pulses with different amplitude levels and at least two pulses with different phases. Three pulses (i.e., a first triplet) in the sequence corresponding to a first set of samples are transmitted free of interleaving. Pulses for one or more other sequences are then transmitted. Then, three more pulses (i.e., a second triplet) in the original sequence corresponding to a second set of samples are transmitted free of interleaving. This example sequence is represented by:

$$1^{(1/2e)} 1^{(-1)} 1^{(1/2o)} 2^{(1/2e)} 2^{(-1)} 2^{(1/2o)} 3^{(1/2e)} 3^{(-1)} 3^{(1/2o)} 1^{(1/2e)} 1^{(-1)} 1^{(1/2o)} 2^{(1/2e)} 2^{(-1)} 2^{(1/2o)} 3^{(1/2e)} 3^{(-1)} 3^{(1/2o)}$$

|-----3*PRI used for velocity estimate-----|

This example sequence preserves high sampling rates for the triplets while retaining the long correlation intervals for velocity sensitivity. Good linear fundamental clutter rejection is maintained because the second difference clutter filtering in this example is performed at a high sample rate (PRI/3). Increased velocity resolution is provided by the sample interleaving because the autocorrelation is performed across samples that are 3*PRI apart in time. Stationary and moving contrast agent may be better differentiated because of the greater velocity resolution.

In alternative embodiments, sets of four or more pulses are used instead of triplets (i.e., sets of three pulses) to acquire a given sample. In yet other embodiments, some interleaving is provided within the triplet or set of pulses for combination to obtain the cubic fundamental information. More or less relative interleaving is provided between the sets of pulses than shown in the example above or than used within the sets or triplets. In one embodiment, the pulses of a set used for obtaining cubic fundamental information are interleaved with another set in the same sequence. In yet another alternative embodiment, one or more pulses of a sequence are used for generating two or more samples.

Received signals responsive to each set of transmitted pulses are combined. The combination is performed as discussed above to obtain a sample or samples along a scan line responsive to cubic fundamental information. Received signals responsive to the different amplitude and phased pulses are combined to obtain cubic fundamental information. In the example above, received signals responsive to the first triplet (i.e., the first three pulses labeled "1") are combined, and the received signals responsive to the second triplet (i.e., the last three pulses labeled "1") are combined. By combining the received signals for each of the two or more sets of pulses in a sequence, two or more samples are generated for each given spatial location.

Velocities are estimated as a function of cubic fundamental signals responsive to the pulses of the sequence. The velocity at a given spatial location is estimated from the two or more samples formed from the sequence of transmit pulses. For example, a velocity is estimated from the two samples obtained using the "1" sequence transmit pulses in the example above. The velocities distinguish between bound and flowing contrast agents.

In another embodiment of acts 14 and 16, linear fundamental information is used to distinguish bound from flowing contrast agents. Locations of the scanned region corresponding to contrast agents are located. Contrast agents are distinguished from fluid or tissue as discussed above for act 14. Velocities are estimated from linear fundamental information. Pulses for velocity estimation are interleaved with

pulses for identifying stationary or slowly moving contrast agents. One or more pulses may be used for both velocity estimation and stationary or slowly moving contrast agent identification. Locations corresponding to stationary or slowly moving contrast agents with low or no velocity are identified as bound contrast agents. Moving fluid related velocity information may be removed by a velocity of flow threshold. Higher velocities are more likely associated with non-bound contrast agents.

In act 18, an image is generated as a function of the distinguished characteristic. For example with acts 14 and 16, the image is generated as a function of the information associated with bound contrast agents. Information from the stationary or slowly moving contrast agents are highlighted relative to the rapidly moving contrast agents. In one embodiment, the information from rapidly moving contrast agents is not used or provided in the image. The information from contrast agents flowing quickly in the fluid is rejected for imaging. The imaging is a function of the information from contrast agents bound to tissue. The higher velocity information is mapped to black, a lower value in a dynamic range, or background B-mode information. For example, the information from bound contrast agents is colored and the information from rapidly moving contrast agents is displayed as grey scale or B-mode information is substituted.

As another example, a display or mapping methodology as described in U.S. Patent 6,679,843, the disclosure of which is incorporated herein, highlights the distinguished contrast agents. Individual display indicia for each location representative of an imaged region are generated as a modulated, non-linear function of information from the slowly moving or stationary contrast agents and rapidly moving contrast agents. The non-linear function substantially maintains portions of the information associated with stationary or slowing moving tissue or contrast agents.

As yet another example of highlighting, a different color scale or color is used for the different contrast agents. Figure 2 shows a grey scale representation of an image with color information added for a vessel mimicking tube containing

contrast agents within a tissue mimicking phantom. The background tissue 30 is displayed as grey scale information. Contrast agents 32, 34 are displayed in color. To de-emphasize flowing contrast agents 34 or otherwise highlight the bound contrast agents 32, different colors are provided, such as red for flowing contrast agents and gold for bound contrast agents. In Figure 2, the bound contrast agents 32 are stuck to the top of a vessel. Velocities and/or intensities from contrast agents are mapped for imaging.

As yet another example of highlighting, a different color is used for differentiating between attached agents versus phagocytosed agents. Differentiating signal characteristics are used to assign different colors to the “stuck” bubbles versus the “engulfed” bubbles.

Since contrast agents are intravascular and can bind to tissue, tissue structure itself alternatively or additionally identifies bound contrast agent. Contrast agents adjacent to or at a same location as tissue are bound. B-mode or other mode edge detection identifies tissue structure adjacent to areas of flow, such as the heart or vessel walls. The highlighting on the image is performed as a function of the stationary or slowly moving contrast agents and tissue structure. If the stationary or slowly moving contrast agent is spaced away from tissue structure, the information at that location is not highlighted. Intensities or velocities from slowly moving or stationary contrast agents adjacent tissue structure are highlighted.

In addition or as an alternative to highlighting on an image, imaging or data processing is altered as a function of the distinguished contrast agents. For example, persistence for locations corresponding to slowly moving or stationary contrast agents is increased. Spatially adaptive persistence based on energy, velocity or intensity from contrast agents may better highlight or indicate the locations of the bound contrast agents.

With the location of bound contrast agents distinguished from other locations, contrast agent destruction ultrasound pulses are transmitted to the locations associated with the slowly moving or stationary contrast agents. The contrast agent destruction ultrasound pulses have high power, different frequency, different

bandwidth, increased pulse length and/or decreased pulse repetition interval to more likely burst or destroy contrast agents. Where the contrast agents include medicine, the medicine is released by the destruction. Alternatively, the contrast agents bind to tissue to be treated with therapeutic ultrasound. The therapeutic ultrasound destroys the contrast agents as well as treats the tissue identified by the contrast agents.

The acoustic energy transmitted for destruction is minimized at locations associated with the rapidly moving contrast agents. For example, the focal point of the transmissions is placed on or by the bound contrast agents. A user places a cursor or region-of-interest (ROI) on the color-coded areas and then manually activates higher power pulses. The system uses the cursor or ROI to configure the appropriate beamforming so the higher power pulses are delivered to the color-coded regions, minimizing systemic delivery of contents. As another example, a user activates a button requesting all regions identified with a specific color to be actively interrogated with higher power pulses. The system automatically focuses lines of higher power in these regions, such as disclosed in U.S. Patent No. 6,475,148, the disclosure of which is incorporated herein by reference. As another example, an automatic destruction pulse is delivered when the ratio of energy of the slow or stopped contrast agents to moving contrast agents is sufficiently high. The average signal energy of the identified pixels around the vessel walls versus the vessel lumen may define the ratio. Free flowing contrast agents are allowed to wash past the vessel so that only targeted agents are destroyed for drug delivery. Manual or automatically generated regions can be used.

In another approach for characterizing contrast agents with ultrasound, a relative strength of two or more nonlinear frequency components of ultrasound signals responsive to contrast agents is determined in act 20. Nonlinear components of received signal are obtained in act 14. Figure 3 shows a transmitted spectrum relative to received nonlinear fundamental, second harmonic and third harmonic spectra. Other relative amplitudes and spectra may be provided, such as subharmonic or ultraharmonic spectra. The relative amplitudes may also vary as a function of one or more characteristics of the contrast agents. Monitoring the relative strength of two

or more nonlinear frequency components may more specifically identify different characteristics within a population of contrast agents. In alternative embodiments, the relative strength is between a linear fundamental response and a nonlinear response.

In one embodiment, multiple components or frequency bands are detected simultaneously from the same received signals after a series of transmitted pulses are detected and processed. One [transmit]x[receive] sequence is $[0.5 \ -1 \ 0.5] \times [1 \ 1 \ 1]$ where nonlinear fundamental, second harmonic, and third harmonic energy is simultaneously detected. The different components are separated or isolated by filtering. More narrowband filtering may help derive the ratios while less narrowband filtering may be used for the displayed image, helping maintain optimal spatial resolution in the displayed image.

In another embodiment, separate techniques with unique frequency bands per technique are used. Separate sequences provide the desired frequency components. To derive just component A (nonlinear fundamental, see Figure 3), the sequence $[0.5 \ -1 \ 1 \ -0.5] \times [-2 \ -1 \ 1 \ 2]$ may be used since the sequence suppresses component B. Other components could be generated from a different sequence. Alternative sequences like the one above might be of interest if broad transmit pulses were desired for the best spatial resolution but only a single frequency band was desired for characterizing contrast agents. The example sequence above avoids leakage of frequencies in band B due to suppression of the frequencies in band B. To avoid leakage, the alternative sequence could be used however at the expense of lost frame rates compared to sequences with fewer transmitted pulses.

Another alternative method is to apply different weights to the received pulses to derive two or more components using the same sequence of transmitted pulses. For example, using the alternative sequence to derive just component A given above, component A is extracted. Using four receive weights of $[0 \ 1 \ 1 \ 0]$ extracts the component B without lost frame rate as additional pulses need not be transmitted.

A ratio, difference, sum, multiple, combinations thereof or other function indicates the relative strength. In one embodiment, the ratio is of second harmonic to nonlinear fundamental components of the received signals. For example, this ratio

may detect attached contrast agents since attached contrast agents may exhibit a lower second harmonic-to-nonlinear-fundamental ratio. A threshold ratio distinguishes flowing contrast agents from bound contrast agents.

Figure 4 shows a received signal spectra and a system block diagram. In the spectral plot, two different spectra are shown, one for free flowing contrast agents and another for bound contrast agents. Contrast agents attached to endothelium or phagocytosed exhibit decreased second harmonic signal and relatively increased nonlinear fundamental signal relative to free flowing contrast agents. The dashed rectangular regions indicate the frequencies over which a filter would select one band versus another. Signals from the transducer are processed in two different paths as shown in the lower part of Figure 4, each with a demodulation stage “demod”, a baseband filter “BBF”, and a contrast specific detection method (e.g., a contrast pulse sequencing “CPS” method using a multi-event synthesis operation) for isolating information at a desired frequency band. The nonlinear fundamental detection discussed above for act 14 is performed for the signals at each of the different frequency bands. A look-up table, processor or other circuit outputs the ratio. Ratio based detection alone or in combination with motion detection is used to highlight contrast agents that are stationary and exhibit decreased harmonic-to-fundamental ratio.

In another embodiment, the ratio of second harmonic to third harmonic components is determined. This ratio distinguishes between contrast agent sizes. For example, a larger ratio indicates smaller contrast agents for a given frequency and mechanical index.

In another embodiment, the ratio of two or more of the nonlinear frequency components to one or more nonlinear frequency components is determined. For example, the sum of the second and third harmonic signals in a ratio to the nonlinear fundamental signal is determined. Multiple nonlinear orders are compared to a single nonlinear order to increase information content with broader bandwidth signals containing more information. Attached contrast agents may exhibit less higher order

nonlinear behavior due to damping from attached cells. Other ratio combinations are possible.

In another embodiment, the ratios distinguish between different types of contrast agents. With a abdominal transducer and a transmit frequency of 1.7MHz for a sequence of three pulses for nonlinear imaging, sufficient energy may be available from the nonlinear fundamental A, second harmonic B, and third harmonic C components to distinguish between contrast agents by ratios. The transmit pulses have one, one and a half, two, three or other number of cycles. A longer pulse (e.g., about 3 or 4 cycles) that is more narrowband may better isolate the unique frequency components. Narrowband filtering per pulse may also isolate components. Different contrast agents may have different responses. For example, Definity, Sonovue, and Sonazoid may have different responses. Above approximately the -20dB transmit power level relative to a maximum 0dB level, the ratios between the different contrast agents may be similar. These transmit levels are associated with destruction of contrast agent and suggest loss-of-correlation between the transmitted pulses is the main signal component. Unique differences in nonlinearity between the microbubbles may not be detected with high confidence. Below approximately the -20dB transmit power level, differences may allow identification of the different microbubbles using ratios. Differences in nonlinearity response may be used to characterize microbubble types. Other transducers, frequencies, filters, differences in characteristics relative to transmit power and/or transmit pulse sequences may be used.

In another embodiment, contrast agent characteristics are distinguished as a function of bandwidth. The bandwidth of the nonlinear fundamental compared to the transmitted frequency of the linear fundamental may distinguish contrast agent characteristics. For example, attached contrast agents may show less nonlinear behavior, so a measurement of the bandwidth at a specified decibel level above the noise floor indicates attachment if below a determined threshold. Further attached contrast agents may exhibit less nonlinear behavior than phagocytosed contrast agents so the bandwidth may be different. As an alternative to bandwidth, the relative center

frequencies may distinguish between contrast agent characteristics. The center frequency of the linear or nonlinear fundamental signal compared to the transmitted waveform may distinguish contrast agent characteristics. For example, center frequency relationship may distinguish contrast agents captured by white blood cells or extravasated into the tissue from other contrast agents.

In act 18 of Figure 1, an image is generated as a function of the relative strength. Spatial locations or information corresponding to the distinguished contrast agents, such as the type of agent or bound contrast agents are highlighted. For example, the signal strength of one of the components, the output of the function for determining relative strength (e.g., the ratio), or other detected values associated with the locations are mapped to the image. The mapped information is superimposed on a display, such as a B-mode or Doppler mode image, or is displayed as an independent image. Different ratios values may be highlighted on the display differently, such as using different colors. For example, a B-mode or Doppler image generated from nonlinear information is further color coded with additional unique colors highlighting the new properties or contrast agent characteristics. Alternatively, B-mode, Doppler or contrast agent information is mapped differently for locations identified for the distinguished contrast agent characteristic.

Act 22 in Figure 1 provides another approach for characterizing contrast agents with ultrasound. Signal strength of contrast agents in a region is monitored as a function of time with ultrasound to better characterize agent behavior beyond traditional wash-in or wash-out time courses. If the signal strength of the contrast agents becomes weaker or is weaker than other contrast agents of a same type, the contrast agents may be bound. Absolute strength of returned imaging signals with or without spatial tracking indicates whether the contrast agents are bound. By comparing signals strengths of contrast agents in a same location over time, the signal strength may change due to binding. A change in signal strength from contrast agents or a threshold amount of change indicates binding. Contrast agents attached to vessel walls may expand and contract less, generating less nonlinear signals, reducing the returned nonlinear signal energy.

Contrast agents are scanned at the different times, but the return signal strength changes from the contrast agents due to a change in state. Since tissue may move, one or more locations, such as one or more regions of multiple locations, may be tracked. Speckle or structure is tracked using correlation or other similarity functions. As the contrast agent or associated tissue changes location, the contrast agent or tissue is tracked to the different locations as a function of time. The comparison of signal strength is performed for the tracked region, improving spatial registration.

In act 18, an image is generated as a function of signal strength at different times. The contrast agents with the weaker signal strength are highlighted relative to the contrast agents with the greater signal strength. Alternatively, contrast agents with greater signal strength are highlighted. Highlighting where signals from both types or states of contrast agents are color-coded includes using a different color-coding scheme rather than different brightness or other general change along a substantially linear scale. Substantially nonlinear mapping (e.g., no color for one, different colors, exponential, or other nonlinear combination) highlights contrast agents with different characteristics.

Figure 5 shows a system for contrast agent imaging with ultrasound. The system includes transmit and receive beamformers 44, 46, a beamformer controller 48, a transducer 42, a detector 50, a memory 52, a display 54 and a processor 56. Additional, different or fewer components may be provided, such as the system without the memory 52 or with a scan converter or additional detectors. The system is a medical diagnostic ultrasound imaging system in one embodiment, but other imaging systems of the same or different modality (ultrasound) may be used. The system implements contrast pulse sequences (CPS) for obtaining information at the cubic fundamental or other detection technique for characterizing contrast agents with ultrasound.

The transmit and receive beamformers 44, 46 are ultrasound transmitter, transmit beamformer, receive beamformer, summer, filter, analog circuit, digital circuit or combinations thereof. The transmit and receive beamformers 44, 46 are

operable to obtain ultrasound data representing a cubic fundamental response, such as by transmitting a sequence of pulses and receiving responsive echoes. The transmit and receive beamformers 44, 46 generate ultrasound data for each receive beam. The receiver applies appropriate phase and/or time delays to individual receive signals to cause the receive signals to add coherently from desired locations within the region of interest. By combining receive beams responsive to different ones of the pulses, cubic fundamental information is obtained. Alternatively, other nonlinear or linear responses are used.

The transducer 42 can take any desired form. The transducer 42 can be a 1-, 1.25-, 1.5-, 1.75- or 2-dimensional array of piezoelectric or capacitive membrane elements.

As described above, the amplitude and phase of transmitted signals are controlled to provide the desired contrast pulse sequence or other transmit and receive pattern or scan. The beamformer controller 48, such as a transmitter power and phase control, applies control signals to the transmit and receive beamformers 44, 46 to create transmit pulses of the desired power and phase and corresponding receive beams. Transmitter power can be varied in any suitable manner, as for example by adjusting the voltage applied to individual transducer elements, or by adjusting the number of transducer elements (or transmit aperture) used to form a particular pulse.

For obtaining ultrasound data at the nonlinear fundamental or harmonic, the receive beamformer 46 includes line memories and a summer or a filter to combine signals responsive to the transmission. Beamformed signals from the receiver are stored in the line memories or filter buffers. The line memories or buffers can be formed as physically separate memories, or alternately they can be formed as selected locations in a common physical device. The beamformed signals for a given sequence are stored in the line memories or buffers and then weighted and summed in a weighted summer. The weighted summer is controlled by the beamformer controller 48, such as a receive amplitude and phase weighting control, that provides the weighting values for both amplitude and phase that are used in the weighted summer. The memories and the summer can be implemented using analog

or digital techniques. The weighted summer forms a composite output signal by weighting the separate beamformed receive signals in any of the ways described below. The composite output signal for a given spatial location is a sample associated with the nonlinear fundamental or other frequency response.

In the foregoing example, the composite output signal was formed from a weighted summation of receive signals that had been beamformed. The weighted summation can be performed at base band, intermediate frequency (IF) or radiofrequency (RF) and prior to or after beamforming. Similarly, the weighted summation can be performed either before or after scan conversion. Alternatively, a linear fundamental response is obtained with or without line memories or buffers and the summer.

The detector 50 is a B-mode detector, Doppler detector, pulsed wave Doppler detector, correlation processor, Fourier transform processor, application specific integrated circuit, general processor, control processor, field programmable gate array, digital signal processor, analog circuit, digital circuit, combinations thereof or other now known or later developed device for detecting information for display from beamformed ultrasound samples. In one embodiment, the detector 50 implements a fast Fourier transform from a plurality of samples representing a same region or gate location. Each of the samples is responsive to cubic fundamental or other nonlinear frequency so that a pulsed wave Doppler display may be generated from nonlinear response information.

In another embodiment, the detector 50 is operable to estimate velocity, direction, and/or energy values as a function of the ultrasound data or samples. Two or more samples or combined signals are input to the detector 50. The detector 50 determines the first and second coefficients of an auto-correlation function. The first order coefficient estimates energy, and the second order coefficient estimates velocity. Direction is derived from the velocity values by retaining the sign and removing the magnitude. Other calculations to estimate velocity and/or energy may be used, such as a cross-correlation or Fourier transform.

The memory 52 is a look-up table, buffer, random access memory, read only memory, combinations thereof or other now known or later developed device for storing data or a look-up table. The memory 52 is operable to store a display map. The display map may take many forms, such as separate display maps for energy, velocity, intensity, ratios, or combinations thereof. In an alternative embodiment, a processor calculates the display values from one or more input sources of data. The output data includes locations highlighted based on distinguished contrast agent characteristics.

The display 54 is a CRT, monitor, LCD, flat panel, projector or other display device. The display 54 receives display values for displaying an image. The display values are formatted as a one-dimensional image, two-dimensional image or a three dimensional representation.

The processor 56 controls the operation of the beamformer controller 48, the detector 50 and/or the memory 52. The processor 56 may generate graphics, such as text, for superposition on the image. In one embodiment, the processor 56 receives information from the detector 50 or the receive beamformer 46 for distinguishing between different characteristics. For example, the processor 56 combines contrast agent and velocity information to identify substantially stationary contrast agents. In other examples, the processor 56 determines the ratio of nonlinear frequency bands or the absolute signal strength from contrast agents. Alternatively, the receive beamformer 46, the detector 50 and/or the memory 52 implement these approaches.

The instructions for implementing the processes, methods and/or techniques discussed above are provided on computer-readable storage media or memories, such as a cache, buffer, RAM, removable media, hard drive or other computer readable storage media. Computer readable storage media include various types of volatile and nonvolatile storage media. The functions, acts or tasks illustrated in the figures or described herein are executed in response to one or more sets of instructions stored in or on the computer readable storage media. The functions, acts or tasks are independent of the particular type of instructions set, storage media, processor or processing strategy and may be performed by software,

hardware, integrated circuits, firmware, micro code and the like, operating alone or in combination. Likewise, processing strategies may include multiprocessing, multitasking, parallel processing and the like. In one embodiment, the instructions are stored on a removable media device for reading by local or remote systems. In other embodiments, the instructions are stored in a remote location for transfer through a computer network or over telephone lines. In yet other embodiments, the instructions are stored within a given computer, CPU, GPU or system.

While the invention has been described above by reference to various embodiments, it should be understood that many changes and modifications can be made without departing from the scope of the invention. It is therefore intended that the foregoing detailed description be regarded as illustrative rather than limiting, and that it be understood that it is the following claims, including all equivalents, that are intended to define the spirit and scope of this invention.

Brief Explanation of the Drawings

Figure 1 is a flow chart diagram of one embodiment of one or more methods for characterizing contrast agents;

Figure 2 is an example image generated with highlighted contrast agents;

Figure 3 is a graphical representation of received nonlinear energy responsive to contrast agents;

Figure 4 is a graphical representation of differences in frequency response and associated block diagram of a system for characterizing contrast agents as a function of the differences; and

Figure 5 is a block diagram of one embodiment of a system for characterizing contrast agents with ultrasound.

Claims

1. A method for characterizing contrast agents with ultrasound, the method comprising:
 - distinguishing (12) between relatively rapidly moving contrast agents and stationary or relatively slowly moving contrast agents with a processor (56) responsive to ultrasound signals; and
 - highlighting (18) information from the stationary or slowly moving contrast agents relative to the rapidly moving contrast agents.
2. The method of Claim 1 wherein distinguishing (12) comprises detecting (14) nonlinear fundamental signals responsive to contrast agents and estimating (16) velocities as a function of the nonlinear fundamental signals.
3. The method of Claim 2 wherein detecting (14) nonlinear fundamental signals comprises receiving the ultrasound signals in response to transmissions with different amplitude levels and combining the ultrasound signals, and wherein estimating velocities comprises repeating the detecting at least once and estimating (16) the velocity as a function of the combined ultrasound signals from the first detection and the repeated detection.
4. The method of Claim 1 wherein highlighting (18) comprises mapping information from the rapidly moving contrast agents to black.
5. The method of Claim 1 wherein highlighting (18) comprises mapping information from the rapidly moving contrast agents to B-mode information.
6. The method of Claim 1 wherein highlighting (18) comprises displaying the information from the slowly or stationary contrast agents as color and displaying the information from the rapidly moving contrast agents as gray scale.

7. The method of Claim 1 wherein distinguishing (12) comprises estimating (16) velocities, detecting (14) locations of contrast agents and identifying contrast agent locations with the slowly moving or stationary contrast agents as a function of the velocities and the contrast agent locations.

8. The method of Claim 1 wherein distinguishing (12) comprises distinguishing (12) between contrast agents associated with flowing fluid and contrast agents associated with tissue movement or slower.

9. The method of Claim 1 wherein highlighting (18) comprises generating individual display indicia representative of an imaged region as a modulated, non-linear function of information from the slowly moving or stationary contrast agents and rapidly moving contrast agents, the non-linear function substantially maintaining portions of the information associated with stationary tissue.

10. The method of Claim 1 wherein distinguishing (12) comprises distinguishing (12) between contrast agents flowing in fluid from contrast agents bound to tissue, and wherein highlighting (18) comprises rejecting the information from contrast agents flowing in fluid and imaging as a function of the information from contrast agents bound to tissue.

11. The method of Claim 1 wherein distinguishing (12) comprises determining (20) a ratio of responses at different frequency bands.

12. The method of Claim 11 wherein determining (20) the ratio comprises determining a ratio of the ultrasound signals at a nonlinear fundamental frequency band to the ultrasound signals at a second harmonic frequency band.

13. The method of Claim 1 further comprising increasing persistence for locations corresponding to slowly moving or stationary contrast agents.

14. The method of Claim 1 wherein highlighting (18) comprises highlighting (18) information as a function of the stationary or slowly moving contrast agents and tissue structure.

15. The method of Claim 1 further comprising:

transmitting contrast agent destruction ultrasound pulses to locations associated with the slowly moving or stationary contrast agents while minimizing the transmission of the contrast agent destruction ultrasound pulses to locations associated with the rapidly moving contrast agents.

16. The method of Claim 1 wherein distinguishing (12) comprises using at least different amplitude levels for a pulse sequence for detecting stationary or slowly moving agent and a Doppler-based linear fundamental technique for faster moving agent.

17. The method of Claim 1 wherein both distinguishing (12) and highlighting (18) further differentiate between at least two different types of stationary or slowing moving contrast agents.

18. In a computer readable storage medium having stored therein data representing instructions executable by a programmed processor (56) for characterizing contrast agents with ultrasound, the storage medium comprising instructions for:

rejecting information associated with flowing contrast agents;
identifying information associated with bound contrast agents; and
generating an image as a function of the information associated with bound contrast agents.

19. The instructions of Claim 18 wherein rejecting and identifying comprises locating the flowing and bound contrast agents as a function of nonlinear fundamental response, estimating velocities of the located flowing and bound contrast agents, and at least reducing information associated with flow velocities.

20. A method for characterizing contrast agents with ultrasound, the method comprising:

determining (20), automatically, a relative strength of two or more nonlinear frequency components of ultrasound signals responsive to contrast agents; and
generating (18) an image as a function of the relative strength.

21. The method of Claim 20 wherein determining (20) the relative strength comprises determining a ratio of second harmonic to nonlinear fundamental components.

22. The method of Claim 20 wherein determining (20) the relative strength comprises determining a ratio of second harmonic to third harmonic components.

23. The method of Claim 20 wherein determining (20) the relative strength comprises determining a ratio of two or more of the nonlinear frequency components to one or more nonlinear frequency components.

24. The method of Claim 20 wherein determining (20) comprises comparing a nonlinear bandwidth to a transmitted bandwidth.

25. The method of Claim 20 wherein determining (20) comprises measuring a received signal center frequency.

26. The method of Claim 20 wherein generating (18) comprises differentiating between attached and phagocytosed contrast agents.

27. The method of Claim 20 further comprising increasing persistence as a function of the relative strength.

28. The method of Claim 20 wherein generating (18) the image comprises highlighting (18) as a function of the signal strength.

29. The method of Claim 28 wherein highlighting (18) comprises highlighting (18) information as a function of the signal strength and tissue structure.
30. The method of Claim 20 further comprising:
transmitting contrast agent destruction ultrasound pulses to locations associated with the slowly moving or stationary contrast agents while minimizing the transmission of the contrast agent destruction ultrasound pulses to locations associated with the rapidly moving contrast agents.
31. A method for characterizing contrast agents with ultrasound, the method comprising:
monitoring (22) signal strength of contrast agents in a region as a function of time with ultrasound;
generating an image as a function of a signal strength at different times; and
highlighting (18) bound versus flowing contrast agent.
32. The method of Claim 31 wherein monitoring comprises monitoring as a function of nonlinear components of ultrasound signals.
33. The method of Claim 31 further comprising:
spatially tracking a region as a function of time;
wherein the monitoring is performed for the region.
34. The method of Claim 31 wherein monitoring (22) comprises identifying contrast agents with a weaker signal strength from contrast agents with a greater signal strength, and wherein generating the image comprises highlighting (18) the contrast agents with the weaker signal strength relative to the contrast agents with the greater signal strength.

Abstract

Contrast agents are characterized with ultrasound. Flowing or unbound contrast agents are distinguished (12) automatically from bound or relatively stationary contrast agents. The bound or relatively stationary contrast agents are highlighted (18) on a display. A processor (56) distinguishes different types of contrast agents or contrast agents in different binding states with relative signal strength (20) or velocity (16). Attached contrast agents are differentiated from phagocytosed contrast agents. Monitoring (22) absolute signal strength as a function of time may indicate binding. Any one or more of these features may be used.

FIG. 1

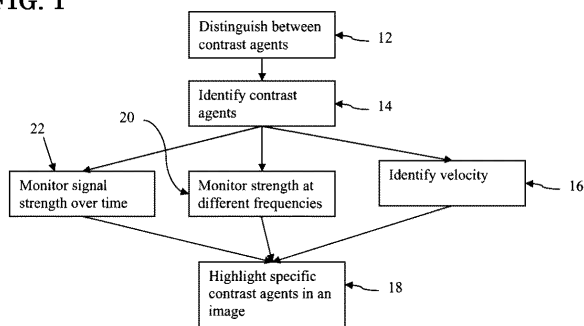


FIG. 2

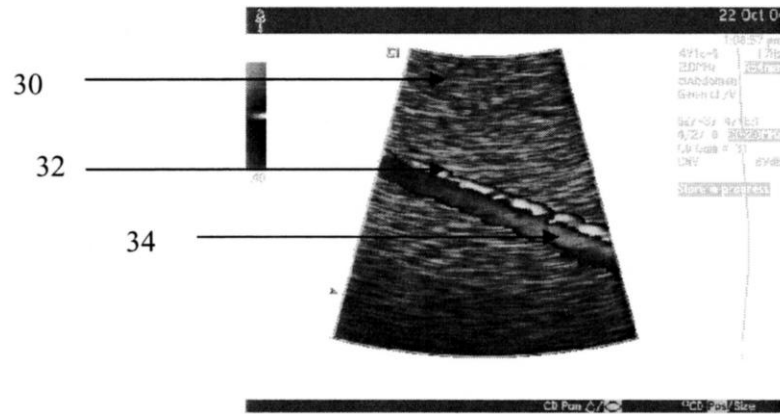


FIG. 3

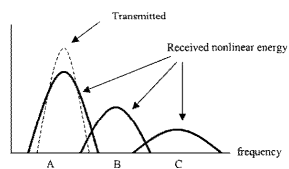


FIG. 4

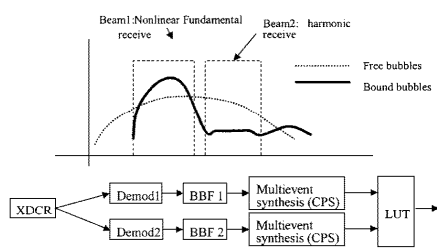
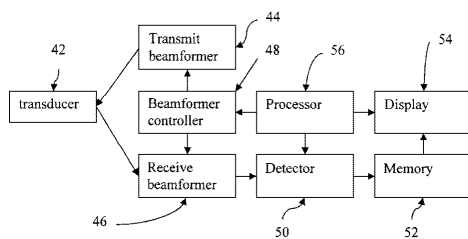


FIG. 5



专利名称(译)	用于通过超声表征造影剂的方法和存储数据的计算机可读存储介质，所述数据表示可被处理器执行的指令，所述处理器被编程为用超声表征造影剂		
公开(公告)号	JP2007090075A	公开(公告)日	2007-04-12
申请号	JP2006263191	申请日	2006-09-27
[标]申请(专利权)人(译)	美国西门子医疗解决公司		
申请(专利权)人(译)	西门子医疗系统集团美国公司		
[标]发明人	パトリックジェイフィリップス ジェームスイーチョマス イスマイルエムグラカー		
发明人	パトリック ジェイ フィリップス ジェームス イー チョマス イスマイル エム グラカー		
IPC分类号	A61B8/06 G06T1/00		
CPC分类号	G01S15/8981 A61B8/481 G01S7/52039		
FI分类号	A61B8/06 G06T1/00.290.D G06T7/00.612		
F-TERM分类号	4C601/DD14 4C601/DE10 4C601/JC06 5B057/AA07 5B057/BA05 5B057/CA08 5B057/CA12 5B057/CA16 5B057/CB08 5B057/CB12 5B057/CB16 5B057/CE03 5B057/CH18 5B057/DA07 5B057/DA16 5B057/DB09		
代理人(译)	矢野俊夫 杉本博司		
优先权	11/237221 2005-09-27 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种比传统技术更有利和简单地用超声波表征造影剂的方法。ZSOLUTION：对比剂的特点是超声波。流动或未结合的造影剂自动区别于结合的或相对静止的造影剂。结合或相对静止的造影剂在显示器上突出显示18。处理器56利用相对信号强度20或速度16区分处于不同结合状态的不同类型的造影剂或造影剂。附着的造影剂与吞噬的造影剂不同。作为时间的函数监测22绝对信号强度可以指示绑定。可以使用这些特征中的任何一个或多个。Z

