(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0143285
(43) 공개일자 2020년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 8/08 (2006.01) *A61B 8/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 8/085 (2013.01)
A61B 8/485 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0071133
(22) 출원일자 2020년06월11일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
19305761.9 2019년06월14일
유럽특허청(EPO)(EP)
16/441,970 2019년06월14일 미국(US)

(71) 출원인
에코쌍스
프랑스, 파리, 75014, 뤼 페러스 6
(72) 발명자
상드랭, 로랑
프랑스, 부르-라-렌, 92340, 아베뉴 드 라트르 드 테시니 11
오디에흐, 스테판
프랑스, 파리, 75012, 루에 클로드 드캉 14
(74) 대리인
청운특허법인

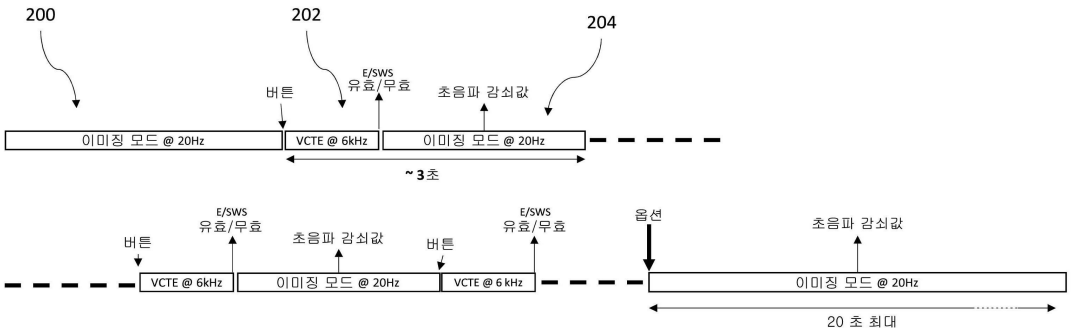
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **점탄성 매체의 초음파 파라미터를 측정하는 방법 및 디바이스**

(57) 요 약

질병 또는 다른 질환의 검출을 위해 초음파 감쇠 데이터를 축적하는 시스템 밍 방법이 개시된다. 일 실시예에서, 초음파 시스템은 이미징 모드 동안 다수의 이미징 펄스를 발생시킨다. 이미징 펄스로부터 수신된 에코 신호는 하나 이상의 품질 메트릭에 대해 테스트된다. 품질 메트릭을 통과하는 에코 신호로부터의 감쇠 데이터가 축적되고 조직 특성을 계산하는데 사용된다. 일 실시예에서, 조직 특성은 간에서의 지방의 양과 관련된 CAP 측정이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61B 8/5215 (2013.01)
A61B 8/5276 (2013.01)
A61B 8/543 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

특징화될 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 측정하는 방법에 있어서,

상기 방법은, 한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 관심 영역 (ROI)으로부터 해당 에코 신호 (50)를 수신하도록 구성된 초음파 변환기 (302), 및 제 1 모드의 동작 시에, 조직에서 초음파 신호의 감쇠를 측정하기 위해 하나 이상의 시퀀스의 초음파 샷을 발생시키도록 프로그래밍된 프로세서 (400)를 포함한 초음파 시스템 (1000)으로 수행되고,

상기 방법은,

상기 관심 영역 (ROI)에 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷을 발생시키고, 상기 관심 영역으로부터 해당 제 1 모드 에코 신호 (50)를 수신하는 단계, 여기서 상기 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷은 적어도 2 초의 누적 기간 동안 발생됨;

상기 수신된 제 1 모드 에코 신호와 연관된 제 1 모드 초음파 감쇠 값 (α)을 기록하는 단계; 및

상기 제 1 모드 초음파 감쇠 값 (α)을 사용하여 상기 초음파 파라미터의 값 (156, 166, 176, 224, 262)을 계산하는 단계;를 포함하는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 프로세서가 상기 제 1 모드에서 동작될 때, 상기 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷의 샷은 500 shots/second 미만, 바람직하게는 100 shots/sec 미만, 보다 바람직하게는 15 내지 25 shots/sec의 샷 반복률로 전달되는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 초음파 시스템 (1000)은 상기 관심 영역 (ROI)에서 전단파 (shear)를 발생시키도록 구성된 탄성영상 (elastography) 시스템이고,

상기 프로세서는 상기 제 1 모드와 제 2 모드로 적어도 교번하여 동작되도록 프로그래밍되고, 상기 제 2 모드에서, 상기 프로세서 (400)는 상기 탄성영상 시스템 (1000)을 제어하여, 상기 조직에서 전단파 (shear wave)를 생성하고 한 시퀀스의 초음파 샷을 발생시킴으로써, 상기 관심 영역에서의 조직이 상기 전단파에 의해 움직이는 법을 추적하도록 프로그래밍되는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 초음파 파라미터의 값은, 상기 프로세서가 상기 제 1 모드에서 동작될 때 얻어지는 제 1 초음파 감쇠 값으로만 계산되는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 5

청구항 3에 있어서,

상기 프로세서가 상기 제 2 모드에서 동작될 때, 수신된 제 2 모드 에코 신호와 연관된 제 2 모드 초음파 감쇠 값을 기록하는 단계;

상기 기록된 제 2 모드 초음파 감쇠 값 중에서, 미리 결정된 품질 레벨을 가진 초음파 감쇠 값을 결정하기 위해, 하나 이상의 품질 기준을 사용하여 제 2 초음파 감쇠 값을 프로세싱하는 단계; 및

상기 미리 결정된 품질 레벨을 가지고 상기 제 1 및 제 2 모드 초음파 감쇠 값 둘 다로 얻어진 초음파 감쇠 값을 사용하여, 상기 초음파 파라미터의 값을 계산하는 단계;를 더욱 포함하는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기록된 제 1 모드 초음파 감쇠 값 중에서, 미리 결정된 품질 레벨을 가진 초음파 감쇠 값을 결정하기 위해, 하나 이상의 품질 기준을 사용하여 상기 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 프로세싱하는 단계를 더욱 포함하며,

상기 초음파 파라미터의 값은 상기 미리 결정된 품질 레벨을 가진 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 사용하여 계산되는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 하나 이상의 품질 기준은 상관성 기준 (correlation criterion)을 포함하며,

상기 프로세싱하는 단계는 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호 각각을 상관성 계수와 연관시키는 단계, 및 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호 중에서, 충분하게 비-상관된 제 1 모드 에코 신호를 결정하기 위해, 미리 결정된 임계 값을 지난 상관성 계수를 가진 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호 각각을 선택하는 단계를 포함하는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 상관성 계수는 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호 중 하나 및 이전에 수신된 제 1 모드 에코 신호 중 하나 이상에 기초하여 계산되는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 9

청구항 6 내지 8 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 품질 기준은 미리 결정된 범위의 초음파 감쇠 값에 의해 정의되는 감쇠 기준을 포함하며,

상기 프로세싱하는 단계는 상기 미리 결정된 범위 내에 있는 제 1 모드 초음파 감쇠 값 각각을 선택하는 단계를 포함하는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 미리 결정된 범위는 100-500db/m인, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 11

청구항 6 내지 10 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 품질 기준은 상기 점탄성 매체가 특징화될 환자의 피부와 초음파 변환기 사이의 커플링 힘을 나타내는 커플링 기준을 포함하고,

상기 커플링 기준은 미리 결정된 범위의 커플링 계수 값에 의해 정의되며,

상기 프로세싱하는 단계는 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호 각각을 커플링 계수와 연관시키는 단계, 및 미리 결정된 임계 값을 지난 커플링 계수를 가진 제 1 모드 에코 신호 각각을 선택하는 단계를 포함하는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 12

청구항 6 내지 11 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 품질 기준은 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호에 적용되는 선형 회귀 (linear regression)의 결정 계수를 포함하는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 13

청구항 6 내지 12 중 어느 한 항에 있어서,

미리 결정된 품질 레벨을 가진 초음파 감쇠 값을 축적하는 단계를 더욱 포함하며,

상기 초음파 파라미터의 값은, 미리 결정된 품질 레벨을 가진 초음파 감쇠 값의 수가 미리 결정된 임계치에 도달할 때만 계산되는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서,

상기 초음파 파라미터는 제어된 감쇠 파라미터 (CAP)인, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서,

상기 초음파 파라미터의 값 (224, 262)을 디스플레이하는 단계를 더욱 포함하는, 점탄성 매체의 초음파 파라미터 측정 방법.

청구항 16

조직 샘플에서의 관심 영역 (ROI)에서 초음파 감쇠를 측정하는 시스템 (1000)에 있어서,

한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 상기 관심 영역으로부터 해당 에코 신호 (50)를 수신하도록 구성된 초음파 변환기 (302); 및

프로세서 (400) - 상기 프로세서는 상기 시스템 (1000)을 제어하여 제 1 모드의 동작 시에,

상기 관심 영역에 하나 이상의 시퀀스의 초음파 샷을 발생시키고 상기 관심 영역으로부터 해당 제 1 모드 에코 신호 (50)를 수신하고 - 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷은 적어도 2 초의 누적 기간 동안 발생됨;

상기 수신된 제 1 모드 에코 신호와 연관된 제 1 모드 초음파 감쇠 값 (α)을 기록하며; 그리고

상기 제 1 모드 초음파 감쇠 값 (α)을 사용하여 조직에서 초음파 감쇠의 값 (156, 166, 176, 224, 262)을 계산하기 위해 프로그래밍됨;를 포함하는, 초음파 감쇠 측정 시스템.

청구항 17

청구항 16에 있어서,

상기 시스템은,

상기 관심 영역 (ROI)에서 전단파를 발생시키도록 구성된 탄성영상 시스템이고,

상기 프로세서 (400)는 상기 제 1 모드와 제 2 모드로 적어도 교번하여 동작되도록 프로그래밍되고, 상기 제 2 모드에서, 상기 프로세서는 상기 탄성영상 시스템 (1000)을 제어하여, 상기 조직에서 전단파를 생성하고; 한 시퀀스의 초음파 샷을 발생시킴으로써, 상기 관심 영역에서의 조직이 상기 전단파에 의해 움직이는 법을 추적하도록 프로그래밍되는, 초음파 감쇠 측정 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 개시된 기술은 초음파 시스템, 특히 간 지방증 (liver steatosis) 및 다른 질병을 검출하기 위해 인간 또는 동물 신체 조직에서 초음파 감쇠를 측정하는 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 사용의 용이성 및 비-이온화 속성으로 인해, 초음파는 인간 및 동물 대상체의 내부 신체 조직을 영상화하기 위해 일반적으로 사용되는 도구이다. 초음파는 또한 질환 및 다른 질병을 검출하기 위해 조직 특성을 정량화하는데 사용될 수 있다. 하나의 그러한 예는 가능한 간 질환을 검출하기 위해 조직 강성도 (tissue stiffness)를 측정하는 전단파 (shear waves)와 함께 초음파를 사용하는 것이다. 프랑스 파리의 Echosens SA (본 출원의 양수인)는 조직을 통해 전달되는 기계적으로 유도된 전단파의 속도를 측정함으로써 조직 강성도를 정량화하기 위해 초음파 사용을 개척했다. 초음파로 검출할 수 있는 또 다른 질환은 간 지방의 양이다. 간에서의 지방의 양은 신호가 조직을 통과함에 따라 초음파 신호가 감쇠되는 방식을 변화시키는 것으로 잘 알려져 있다. 그러므로, 초음파 감쇠 (제어된 감쇠 파라미터 또는 "CAP"로도 지칭됨)의 측정은 간 지방증과 같은 지방 간 질환의 예측 인자 (predictor)이다.

[0003] Echosens는 현재 조직 강성도를 측정하는 진동 제어 과도 탄성영상 (Vibration Controlled Transient Elastography) 또는 "VCTE"에 사용된 동일한 프로브를 사용하는 대상체에서 CAP의 비-침습적 측정을 위한 시스템을 만들어내고 있다. VCTE의 경우, 프로브는 조직을 통해 이동하는 전단파를 유도하기 위해 대상체에 기계적 진동을 가한다. 그 후, 초음파를 사용하여 전단파의 전파에 의해 유도된 변위를 추적하고, 그 후에 조직의 강성도와 관련된 전단파의 속도를 측정한다. CAP를 측정하기 위해, 전단파의 속도를 추적하는데 사용되는 초음파 신호의 감쇠가 측정된다. CAP 측정은 강성도 측정이 유효한 것으로 간주될 때 유효한 것으로 간주된다. 그러한 VCTE 및 CAP 측정을 얻는 법에 대한 상세한 설명은 다음 논문에서 찾을 수 있다: "Transient Elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis" by L. Sandrin et al., published in Ultrasound in Medicine and Biology, Vol. 29, pages 1705-1713, 2003; "The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan ®" by M. Sasso et al., published in Clinical Research in Hepatology and Gastroenterology, 2012; "Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE™ Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes" by M. Sasso et al., published in Ultrasound in Medicine and Biology, 2010; 및 "Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (cap) measured with the xl probe of the Fibroscan: a pilot study assessing diagnostic accuracy" by M. Sasso et al. published in Ultrasound in Medicine and Biology, 2015, 이들은 여기에 참조로 병합된다.

[0004] 현존하는 방법에 따라 측정된 CAP가 ROC 곡선 하의 면적 면에서 통계적으로 우수한 성능을 나타내지만 (지방증 등급의 진단을 위해 80 % 이상), CAP 값은 높은 변동성을 겪는다. 예를 들어, 단일 환자에서, 측정된 CAP 값은 100 내지 400 dB/m 범위에서 통상적으로 약 40 dB/m으로 변할 수 있으며, 이는 특히 환자의 질병 진행 또는 퇴행의 모니터링을 위한 임상 셋팅에서의 적용 가능성을 손상시킨다.

[0005] 더욱이, 결과는 조직 균질성 (즉, 시야에 혈관 또는 다른 조직 구조가 없음)에 의존하고 오퍼레이터 기술에 기초하여 변할 수 있다. 그러므로, 대상체에서 CAP를 보다 정확하게 측정하기 위해 개선된 시스템이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 종래 기술의 문제점을 적어도 부분적으로 해결하기 위해, 개시된 기술은 초음파 파라미터를 측정하기 위한 시스템 및 방법이고, 상기 초음파 파라미터는 공간 평균화를 개선시키기 위해 장기간 (적어도 2 초, 바람직하게는 적어도 5 초, 통상적으로 20 초) 동안 획득된 많은 수의 초음파 후방산란 신호 (ultrasonic backscatter signals) (예를 들어 에코)의 기록 및 자동 분석에 기초한다. 유리하게, 이들 초음파 후방산란 신호는 초음파 파라미터를 계산하기 위해 사용되기 전에 검증될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 보다 구체적으로, 개시된 기술은 인간 또는 동물 신체 조직 샘플과 같은 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 측정하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은, 한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 관심 영역으로부터 해당 에코 신호를 수신하도록 구성된 초음파 변환기 (transducer), 및 제 1 모드의 동작 시에, 조직에서 초음파 신호의 감쇠를 측정하기 위해 하나 이상의 시퀀스의 초음파 샷을 발생시키도록 프로그래밍된 프로세서를 포함한 초음파 시스템

으로 수행되고, 상기 방법은:

[0008] 관심 영역에 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷을 발생시키고, 관심 영역으로부터 해당 제 1 모드 에코 신호를 수신하는 단계, 여기서 상기 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷은 적어도 2 초의 누적 기간 동안 발생됨;

[0009] 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호와 연관된 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 기록하는 단계; 및

[0010] 상기 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 사용하여 초음파 파라미터의 값을 계산하는 단계;를 포함한다.

[0011] 특히, 이러한 시퀀스의 초음파 샷, 또는 이러한 시퀀스의 초음파 샷의 앙상블은 상기 기간에 걸쳐 분포된 적어도 10 개, 바람직하게는 적어도 20 개의 초음파 샷을 포함할 수 있다.

[0012] 상기 언급된 초음파 파라미터는 예를 들면 점탄성 매체에서 초음파 신호의 감쇠와 같은, 그 예로 제어된 감쇠 파라미터 (CAP)를 나타낸다.

[0013] 본 발명자는, 이들 연속 초음파 샷이 일 초 미만 (a fraction of a second)으로만 지속되는 기간 동안에 높은 속도로 발생될 때보다는 이들 연속 초음파 샷이 적어도 2 초의 장기간 동안 발생될 때, 여러 개의 연속 초음파 샷과 연관된 초음파 감쇠 값을 사용하여 계산된 초음파 파라미터의 값이 훨씬 더 재현 가능하다는 것을 관찰하였다.

[0014] 이 현저한 차이에 대한 가능한 설명은 다음과 같다. 매체에 의해 후방 산란된 단일 에코 신호는 강한 변동으로 구성된 반점형 성분 (speckle-like component)을 포함한다 (예를 들면, 도 1의 에코 신호 (50) 참조). 이러한 이유 및 다른 이유로 인해, 그러한 에코 신호로부터 결정된 초음파 감쇠의 단일 값은 따라서 변동성이 높다. 그리고 매체를 프로브하기 위해 전달된 초음파 샷이 짧은 기간 동안에만 높은 반복률로 발생된다면, 초음파 변환기의 위치 또는 특징화될 장기/조직의 위치는 한 초음파 샷으로부터 다른 것으로 크게 변하지 않는다. 따라서, 그러한 상황에서, 위에서 언급된 반점형 성분은 하나의 에코 신호로부터 다른 것으로 실질적으로 동일하게 유지된다. 이로써, 수신된 상이한 에코 신호로부터 결정된 상이한 감쇠 값은 서로 독립적이지 않다. 이들 상이한 값은 실질적으로 동일할 수도 있다. 따라서, 예를 들면 이들 값의 평균을 계산함으로써 (또는 이 값 세트의 또 다른 통계적 분석에 의해) 그러한 값 세트를 고려하면 초음파 감쇠 측정의 정확도 또는 반복성을 크게 개선하지 못한다.

[0015] 대조적으로, 매체를 프로브하기 위해 전달된 초음파 샷이 몇 초 이상 지속되는 기간 동안 발생되면, 장기/조직은 이 기간 동안, 호흡 및/또는 변환기 변위의 결과로서 초음파 변환기에 대해 움직인다. 이러한 상대 변위로 인해, 상기 언급된 반점형 성분은 매체를 프로브하는데 사용되는 기간 동안 변화한다. 시스템에 의해 수신된 상이한 에코 신호는 그 후에 적어도 부분적으로 비-상관되며, 이들 상이한 에코 신호로부터 결정된 상이한 초음파 감쇠 값은 어떻게든 독립적인 측정에 대응한다. 이로써, 이들 값의 평균은 개선된 정확도 및/또는 반복성을 가진 최종 초음파 감쇠 값으로 이어진다. 부가적으로, 상기 언급된 변위는 장기/조직의 넓은 구역에 대한 공간 평균화에 의해 특징화되어 이러한 장기/조직의 구조의 잠재적 불균질성을 매끄럽게 할 수 있다.

[0016] 프로세서가 (제 1 모드에서 동작할 때) 발생시키도록 프로그램된 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷은 적어도 0.05 초만큼 서로 분리된 적어도 10 (및 바람직하게는 20 이상)의 초음파 샷을 포함할 수 있다. 다시 말해, 상기 시퀀스 또는 시퀀스들 동안에, 조직에서의 초음파 감쇠는 (상기 언급된 공간 평균화로부터 이익을 얻기 위해) 이들 샘플링들 중 2 개 사이에서 적어도 0.05 초의 시간 경과와 함께 적어도 10 배로 연속적으로 프로브된다 (샘플링된다). 이는 예를 들면 20Hz 이하의 (그리고 충분히 긴 기간 동안) 약간 낮은 샷 반복률로 이들 초음파 샷을 발생시킴으로써 달성될 수 있다. 그러나 이는 높은 샷 반복률, 예를 들면 100 또는 200 Hertz의 반복률 (다시, 충분히 긴 기간 동안)으로 초음파 샷을 발생시킴으로써 달성될 수도 있다. 실제로, 이러한 마지막 경우에, 발생된 완전한 세트의 초음파 샷은 여러 "시간이 잘 분리된" 초음파 샷, 즉 적어도 0.05 초만큼 서로 분리된 초음파 샷에, (이러한 보다 높은 반복률로 인해) 2 개의 그러한 "시간이 잘 분리된 (well-separated in time)" 샷들 사이에 발생된 추가 (종종 잉여) 초음파 샷까지 포함한다.

[0017] 상술된 방법의 옵션 특징에 따르면, 초음파 샷의 시퀀스는 500 shots/second 미만, 바람직하게는 100 shots/sec 미만, 보다 바람직하게는 15 내지 25 shots/sec의 샷 반복률로 전송된다. 특히, 반복률은 15 내지 25 shots/second일 수 있지만, 초음파 샷은 적어도 20 초의 기간 동안 발생된다. 상기 시퀀스 전반에 걸쳐, 샷 반복률은 5 shots/sec보다 높거나 (예를 들면 5 내지 200 샷/초에 포함됨), 또는 심지어 10 shots/sec보다 높을 수 있다.

[0018] 그러한 반복률로, 장기/조직이 초음파 변환기에 대해 움직일 충분한 시간이 두 개의 연속적인 샷 사이에 존재한

다. 이로써, 각 샷은 상기 언급된 초음파 감쇠의 최종 값의 정확도/반복성의 개선에 유용하게 기여한다. 대조적으로, 초음파 샷의 시퀀스가 예를 들면 몇 킬로헤르츠의 높은 반복률로 전송된다면, 전송된 많은 샷은 상기에서 언급된 정확도/반복성 개선에 기여하지 않으며, 이로써 수신된 에코 신호를 프로세싱하기에 필요한 컴퓨팅 리소스를 쓸데없이 증가시키고, 초음파 방출 (과잉은 장기/조직이 특징화되는 대상체 또는 이러한 특징화를 수행하는 전문가에게 유해할 수 있음)을 쓸데없이 증가시킨다. 여전하게, 최적이 아니더라도, 상술된 방법은 초음파 샷의 시퀀스가 적어도 2 초 동안 지속되는 한, 높은 반복률 (500 shots/second보다 높게) 사용하여 구현될 수 있다.

[0019] 상기에서 제시된 방법의 실시예에서, 방법이 수행되는 초음파 시스템은 관심 영역에서 전단파를 발생시키도록 구성된 탄성영상 시스템이고, 프로세서는 제 1 모드와 제 2 모드로 적어도 교번하여 동작되도록 프로그래밍되고, 상기 제 2 모드에서, 상기 프로세서는 상기 탄성영상 시스템을 제어하여, 조직에서 전단파를 생성하고 한 시퀀스의 초음파 샷을 발생시킴으로써, 상기 관심 영역에서의 조직이 상기 전단파에 의해 어떻게 움직이는지를 추적하도록 프로그래밍된다. 이로써, 그러한 경우에, 초음파 신호의 감쇠를 측정하기 위해 사용된 초음파 샷 중 적어도 일부는 프로세서가 제 2 모드에서 동작하고 있을 때의 기간 밖에서 전송된다. 이러한 실시예에서, 프로세서는 특히 제 1 모드로, 그 후에 제 2 모드 (탄성영상 측정을 수행하기 위함)로, 그 후에 제 1 모드 (이미징 모드)로, 그 후에 다시 제 2 모드 등으로 (또 다른 탄성영상 측정을 수행하기 위함) 교번으로 동작하기 위해 프로그래밍될 수 있다. 그러한 경우에서, 상술된 적어도 2초의 누적 기간은 프로세서가 제 1 모드로 동작하는 개별 기간의 합이다. 예를 들면, 프로세서가 제 1 모드에서 동작하는 간격인 0.5 초 간격만큼 서로 분리된 10 개의 연속 탄성영상 측정을 달성하도록 프로세서가 프로그래밍된 경우, 프로세서가 제 1 모드에서 동작하는 개별 기간의 합은 5 초 (> 2 초)일 것이다. 프로세서는 또한, 프로세서가 제 1 모드에서 동작하는 간격인 1 초의 간격만큼 서로 분리된 10 개의 연속 탄성영상 측정을 달성하도록 프로그래밍될 수 있다. 이 경우에, 프로세서가 제 1 모드에서 동작하는 개별 기간의 합은 10 초일 것이다; 그리고 샷 반복률을 이들 기간 동안 초당 20 개의 샷과 같을 수 있고 (샷은 이로써 50 ms만큼 서로 분리됨), 10 초의 누적된 기간에 걸쳐 분산된 200 개의 "제 1 모드" 초음파 샷을 획득하고, 이로써, 초음파 파라미터의 매우 정확하고 재현 가능한 결정으로 이어진다.

[0020] 이로써, 강성도 (VCTE) 측정 동안 CAP 측정이 수행되는 종래 기술의 방법과는 대조적으로, 위에서 바로 언급된 실시예에서, CAP 측정은 환자의 장기 (예를 들면, 간)의 이미징 동안, 다시 말해서 단지 장기/조직의 강성도 측정 동안이 아니라, 프로세서가 제 1 모드에서 동작될 때 수집된 데이터 또는 에코 신호를 사용하여 수행된다. 강성도 측정 동안 CAP를 측정하는 것은, 간 상의 동일한 위치로부터 동일하게 수집된 데이터 또는 에코 신호가 CAP 및 강성 측정도 측정 둘 다를 수행하기 위해 사용되기 때문에 (이로써 지방증 측정 및 섬유증 측정이 환자의 간 상의 동일 위치에서 수행되었다고 말할 수 있음), 유익하고 신뢰할 수 있는 것으로 생각되었지만, 본 발명자들은, 그와는 반대로 이들 두 개의 파라미터가 적당한 측정을 이루기 위해 상이한 고려 사항을 필요로 하기 때문에, CAP 및 강성도를 개별적으로 측정하는 것도 매우 유익했음을 발견했다. 예를 들어, 종래의 강성도 측정이 전단파를 추적하고 강성도 측정을 추적할 수 있기 위하여, 짧은 기간 (약 80 ms) 동안 높은 프레임 속도 (약 6000 Hz)를 필요로 한다. 대조적으로, 획득된 초음파 라인들 사이의 공간 평균화를 증가시키고 CAP 값의 변동성을 감소시키기 위해 CAP 측정이 장기간에 걸쳐 획득되어야 한다는 것이 발견되었다. CAP 값이 강성도와 동시에 측정될 때 CAP 및 강성도 측정에 대한 이들 상이한 고려 사항은 충분히 고려되지 않는다. 실제로, 단일 강성도 측정 동안, 초음파 라인 또는 에코 신호는 80 ms의 기간 동안 6000 shots/s의 높은 프레임 속도로 획득된다. 그 80 ms 기간 동안 획득된 480 개의 초음파 라인은 환자의 장기 (예를 들면, 간)이 그러한 짧은 기간 동안 크게 움직이지 않기 때문에 서로 높게 상관된다. 그 결과, CAP 측정에 대한, 강성도 측정 동안 획득된 480 개의 초음파 라인 또는 에코 신호의 실제 기여는 상대적으로 열악하다. FIBROSCAN® (조직 및 장기의 강성도 (또는 탄성도) 및 초음파 감쇠를 측정하기 위한 초음파-기반 탄성영상 장치)을 사용하여 검사하는 동안 프로브를 움직이지 않아도 호흡 운동으로 인해 간 자체가 움직이므로 강성도의 측정은 상이한 위치에서 수행된다. 오퍼레이터는 통상적으로 10 회 측정을 수행한다. 이들 10 개의 측정으로 얻은 공간 평균화가 강성도 추정에는 적합하지만 CAP에는 불충분할 수 있음을 발견했다.

[0021] 더욱이, 종래의 방법에서와같이 단지 강성도 측정 동안이 아니라, 이미징 동안 CAP 측정을 수행함은 직관적이지 않은데, 이는 CAP가 현재 강성도를 측정하기 위해 사용된 것 이외에 간에서의 상이한 위치로부터 획득된 데이터 또는 에코 신호로 측정되기 때문이다. 실제로, 환자의 간을 검사하는 동안 프로브가 움직이는지 여부에 관계없이, 환자의 간은 호흡 운동으로 인해 검사 중에 반드시 움직일 것이다. 그 결과, 이미징 동안 획득된 데이터 또는 에코 신호 및 강성도 측정 동안 획득된 데이터 또는 에코 신호는 간에서의 상이한 위치로부터 캡처될 것이다. 통상의 기술자가 인식될 바와 같이, 간의 이미징 동안에 (즉, 오퍼레이터가 환자의 간 위로 프로브를

이동시켜 상기 간을 이미징할 때), 많은 초음파 라인 또는 에코 신호는 간 이외에 환자 복부에서의 위치로부터 획득되는 사실이 마찬가지로 중요하다. 그 결과, 간을 이미징하는 동안 CAP를 결정하는데 사용될 수 없는 많은 초음파 라인 또는 에코 신호가 발생된다. 개시된 기술에서, 이하 설명될 바와 같이, 이미징 동안 수집된 "불량한" 초음파 라인 또는 에코 신호는 하나 이상의 품질 기준을 사용하여 배제된다.

[0022] CAP 측정을 수행하기 위한 새로운 시스템 및 방법은 종래의 방법에서보다 매우 긴 기간 동안 다수의 초음파 라인을 수집할 수 있게 하여, 획득된 초음파 라인의 공간 평균화를 크게 개선하고, CAP 값의 변동성을 크게 감소시킨다. 놀랍게도, 개시된 기술에 따라 결정된 CAP 값의 변동성이 예를 들어 팩터 4만큼 현저하게 감소될 수 있음을 발견했다. 더욱이, 강성도 측정을 희생시키면서 CAP 값의 결정에서 현저한 개선이 이루어지지 않는다는 것이 이해될 것이다.

[0023] 일부 실시예에서, 전단파는 액추에이터에 의해 또는 음향 스피커에 의해 발생될 수 있다.

[0024] 일부 실시예에서, 초음파는 상대적으로 느린 펄스 반복 주파수, 그 예로 10-100 pulses/second 특히 (20 +/- 5) pulses/second의 속도로 대상체의 조직으로 전송된다. 미국 FDA (2003)에 의해 지정된 음향 출력 파워 상한을 초과하지 않도록 속도를 충분히 느리게 유지하는 것이 관련이 있다. 펄스로부터 수신된 초음파 에코 신호는 주파수 도메인에서 분석되어 신호 대 주파수의 감쇠를 추정한다. CAP 측정을 생성하기 위해 일정 기간에 걸쳐 다중 감쇠 측정이 수집된다. 일부 실시예에서, 수신된 초음파 에코 및 감쇠 측정은 CAP 측정을 생성하는데 사용되는 측정의 축적에 추가되기 전에 하나 이상의 품질 메트릭과 비교된다. 일부 실시예에서, 초음파 감쇠 값을 발생시키기 위해 수신 및 프로세싱된 초음파 에코 신호는, 탄성영상 시스템이, 전단파가 관심 영역의 탄성도를 측정하기 위해 발생 및 추적될 때의 모드에 대응하는 제 2 모드로 동작할 때가 아니라, 제 1 모드, 즉 이미징 모드에서 동작할 때에 얻어지는 것이다.

[0025] 일부 실시예에서, 초음파 시스템은 "양호한" 및 "불량한" 제 1 모드 에코 신호 (즉, 탄성영상 시스템의 이미징 모드 또는 제 1 작동 모드 동안 수신되는 에코 신호)의 디스플레이를 생성하며, 그 결과 사용자는 균질 조직 구역에서 초음파 프로브를 조준하고 있는지 시각적으로 결정할 수 있다. CAP를 측정하기 위해, "양호한" 에코 신호는 하나 이상의 품질 기준을 사용하여 선택된다. CAP 측정은 프로세서에 의해 계산되어 충분한 수의 양호한 감쇠 값이 축적될 때 사용자에게 디스플레이된다. 이뿐 아니라, 개시된 기술에 따른 방법은 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 사용하여 계산된 초음파 파라미터의 값을 디스플레이하는 단계를 포함할 수 있다.

[0026] 일부 실시예에서, 신호가 사전에 수신된 제 1 모드 에코 신호로부터 충분히 비-상관되지 않는 한, 제 1 모드 초음파 에코 신호는 CAP 측정을 계산하는데 사용되지 않는다. 다시 말해, 시스템은 이미 캡처된 것과는 상이한 초음파 라인을 선택한다. 일부 실시예에서, 수신된 에코로부터의 감쇠 값은 감쇠 값이 미리 결정된 범위의 값 내에 있지 않으면 CAP 측정을 계산하는데 사용되지 않는다. 이러한 미리 결정된 범위는 예를 들면 100-500db/m 범위일 수 있다. "양호한" 초음파 라인이 상이한 초음파 라인을 선택하기 전에 먼저 선택될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 대안적으로, "양호한" 초음파 라인을 선택하기 전에 상이한 초음파 라인을 먼저 선택할 수 있다.

[0027] 일부 실시예에서, 시스템은 히스토그램 감쇠 값을 생성한다. 프로세서는 수신된 에코 신호로부터 가장 가능성 있는 CAP 측정을 계산하기 위해 가우스 또는 다른 벨-형상 분포의 혼합을 히스토그램에 적합하게 하도록 프로그래밍된다. 측정 시에 가능성 있는 에러는 가우스, 또는 벨-형상 분포로부터도 추정할 수 있다.

[0028] 일부 실시예에서, 수신된 에코로부터의 감쇠 값은 수신된 에코와 연관된 커플링 계수가 미리 결정된 임계 값을 지나 고려되지 않는 한, 초음파 파라미터의 값을 계산하기 위해 고려되지 않으며, 커플링 계수는 점탄성 매체가 특징화되어야 하는 환자의 피부와 초음파 변환기 사이의 커플링 힘을 나타낸다.

[0029] 개시된 기술에 따르면, 상기에서 제시된 상이한 실시예는 모든 기술적으로 가능한 조합에 따라 함께 결합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0030] 개시된 기술은 또한 인간 또는 동물 신체 조직 샘플과 같은 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 측정하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 관심 영역으로부터 해당 에코 신호를 수신하도록 구성된 초음파 변환기, 및 제 1 모드의 동작 시에, 조직에서 초음파 신호의 감쇠를 측정하기 위해 한 시퀀스의 초음파 샷을 발생시키도록 프로그래밍된 프로세서를 포함한 초음파 시스템으로 수행되고,

[0031] 상기 방법은:

[0032] 상기 관심 영역에 상기 시퀀스의 초음파 샷을 발생시키고, 상기 관심 영역으로부터 해당 제 1 모드 에코 신호를

수신하는 단계, 여기서 상기 시퀀스의 초음파 샷은 적어도 2 초의 기간 동안 발생됨;

[0033] 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호와 연관된 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 기록하는 단계; 및

[0034] 상기 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 사용하여 상기 초음파 파라미터의 값을 계산하는 단계;를 포함한다.

[0035] 개시된 기술은 또한 조직 샘플에서 관심 영역에 초음파 감쇠를 측정하는 시스템을 제공하며, 상기 시스템은:

[0036] 한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 관심 영역으로부터 해당 에코 신호를 수신하도록 구성된 초음파 변환기; 및

[0037] 프로세서 - 상기 프로세서는 상기 시스템을 제어하여 제 1 모드의 동작 시에,

[0038] 상기 관심 영역에 하나 이상의 시퀀스의 초음파 샷을 발생시키고 상기 관심 영역으로부터 해당 제 1 모드 에코 신호를 수신하고 - 시퀀스 또는 시퀀스들의 초음파 샷은 적어도 2 초의 누적 기간 동안 발생됨;

[0039] 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호와 연관된 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 기록하며; 그리고

[0040] 상기 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 사용하여 장기 또는 조직에서 초음파 감쇠의 값을 계산하기 위해 프로그래밍됨;를 포함한다.

[0041] 상술된 방법의 상이한 실시예의 특징은 또한 초음파 감쇠를 측정하기 위해 이 시스템에도 적용될 수 있다.

[0042] 특히, 프로세서는 제 1 모드에서 동작할 때 상기 시퀀스의 초음파 샷의 샷이 500 shots/second 미만, 바람직하게, 100 shots/sec 미만, 보다 바람직하게 15 내지 25 shots/sec의 샷 반복률로 전달되도록 프로그래밍될 수 있다.

[0043] 그리고 초음파 감쇠를 측정하는 시스템은 관심 영역에서 전단파를 발생시키도록 구성된 탄성영상 시스템일 수 있고, 상기 프로세서는 제 1 모드와 제 2 모드로 적어도 교번하여 동작되도록 프로그래밍되고, 상기 제 2 모드에서, 상기 프로세서는 상기 탄성영상 시스템을 제어하여, 조직에서 전단파를 생성하고; 한 시퀀스의 초음파 샷을 발생시킴으로써, 상기 관심 영역에서의 조직이 상기 전단파에 의해 움직이는 법을 추적하도록 프로그래밍되며, 상기 프로세서는 초음파 신호의 감쇠를 측정하기 위해 사용된 초음파 샷의 적어도 일부가, 상기 프로세서가 제 2 모드에서 동작하고 있을 때의 기간 밖에서 전송되도록 프로그래밍된다.

[0044] 상기 프로세서는 또한 상기 프로세서가 제 1 모드에서 동작하고 있을 때 얻어진 초음파 샷으로부터 수신된 에코 신호의 품질을 결정하고, 원하는 품질 레벨을 가진 에코 신호로 초음파 신호의 감쇠를 결정하도록 프로그래밍될 수 있다. 특히, 상기 프로세서는 순차적 에코 신호들 사이의 상관성 중 하나 이상에 기초하고 에코 신호의 감쇠를 예상 감쇠 값의 범위와 비교하여 에코 신호의 품질을 결정하기 위해 프로그래밍될 수 있다.

[0045] 개시된 기술은 또한 조직 샘플에서의 관심 영역에서 초음파 감쇠를 측정하는 시스템을 제공하며, 상기 시스템은:

[0046] 한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 관심 영역으로부터 해당 에코 신호를 수신하도록 구성된 초음파 변환기; 및

[0047] 프로세서 - 상기 프로세서는 상기 시스템을 제어하여 제 1 모드의 동작 시에,

[0048] 상기 관심 영역에 한 시퀀스의 초음파 샷을 발생시키고 상기 관심 영역으로부터 해당 제 1 모드 에코 신호를 수신하고 - 상기 시퀀스의 초음파 샷은 적어도 2 초의 기간 동안 발생됨;

[0049] 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호와 연관된 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 기록하며; 그리고

[0050] 상기 제 1 모드 초음파 감쇠 값을 사용하여 장기 또는 조직에서 초음파 감쇠의 값을 계산하기 위해 프로그래밍됨;를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0051] 개시된 기술의 다른 특징 및 이점은 도면을 참조하여 예를 들어 비-제한적으로 하기에서 제공되는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이며, 도면에서:

도 1은 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 주파수 도메인에서 초음파 감쇠의 추정이 어떻게 이루어지는지를 도시하고;

도 2는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 CAP 측정을 계산하는 방법의 블록도이고;

도 3a는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 CAP 측정, 초음파 감쇠 값의 히스토그램, 관심 영역으로부터의 TM-

모드 초음파 이미지 데이터 및 초음파 감쇠 데이터가 하나 이상의 품질 기준을 만족하는지 여부의 표시자를 나타내는 대표적인 디스플레이를 도시하고;

도 3b는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 CAP 측정, 감쇠 측정의 히스토그램, 관심 영역으로부터의 TM-모드 초음파 이미지 데이터 및 초음파 감쇠 데이터가 하나 이상의 품질 기준을 만족하는지 여부의 표시자를 나타내는 대표적인 디스플레이를 도시하고;

도 3c는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 CAP 측정, 감쇠 측정의 듀얼 피크 히스토그램, 관심 영역으로부터의 TM-모드 초음파 이미지 데이터 및 초음파 감쇠 데이터가 하나 이상의 품질 기준을 만족하는지 여부의 표시자를 나타내는 대표적인 디스플레이를 도시하고;

도 4는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 CAP 측정 및 VCTE 조직 강성도 측정을 결정하는 시스템에 대한 타이밍 다이어그램을 도시하고;

도 5는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 생성된 CAP 측정의 대표적인 디스플레이이고;

도 6은 개시된 기술의 실시예에 따라 CAP 및 강성도 측정 둘 다를 나타내는 사용자 인터페이스를 나타내고;

도 7a-e는 113 명의 환자의 코호트에서 종래의 CAP 및 개시된 CAP의 결과를 나타내고;

도 8a-8b는 종래의 CAP 측정 방법 (도 8a)에 따라 그리고 개시된 기술에 따라 개시된 CAP 측정 방법 (도 8b)에 따라 얻어진 획득된 초음파 라인의 공간 평균을 개략적으로 도시하며; 그리고

도 9는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 CAP 측정을 생성하기 위한 시스템의 블록도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 하기에서 더 상세히 논의될 바와 같이, 개시된 기술은 신체에서 전달되는 초음파 신호의 측정된 감쇠로부터 조직 특성을 추정하는 시스템 및 방법에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 조직 특성은 간에 존재하는 지방의 양을 나타내는 CAP 값이다. Echosens로부터의 현재 사용 가능한 FIBROSCAN® 시스템 (조직 및 기관의 강성도 (또는 탄성도) 및 초음파 감쇠를 측정하는 초음파 기반 탄성영상 (elastography) 장치)에서, 상기 시스템은 인간 또는 동물 간에서의 조직 특성으로 야기된 강성도 및 초음파 감쇠를, 신속하게, 그리고 비-침습적이고 재현 가능한 방식으로 측정한다.

[0053] 진동 제어 과도 탄성영상 (VCTE)에서, 과도 (transient) 전단파는, 대상체 간의 구역에서 피부와 같이 특징화되도록 매체에 인접하게 위치되는 전자기계 진동기 또는 음향 스피커와 같은 진동기에 의해 발생된다. 그 후에, 높은 반복률을 갖는 초음파 변환기에 의해 생성된 일련의 초음파 획득 (샷)을 사용하여 전단파의 전파를 모니터링한다. 각각의 초음파 획득은 적어도 하나의 초음파 방출 및 수신에 대응한다. 각각의 초음파 방출은 정의된 깊이 범위에 대해 분석된 매체에 존재하는 반사성 입자에 의해 발생된 에코의 검출 및 즉석 (on-the-fly) 기록과 연관될 수 있다. 반사된 초음파 신호는 매체에서의 시간 및 위치의 함수로서 전단파의 전파에 의해 야기되는 조직의 이동을 결정하기 위해 상관 또는 다른 신호 패턴 매칭 기술에 의해 프로세싱된다. 이동 분석은 점탄성 매체 내부의 전단파의 속도가 결정될 수 있고, 그러므로 조직의 탄성도 (elasticity) 또는 강성도가 결정될 수 있게 한다.

[0054] 현재 사용 가능한 FIBROSCAN® 시스템에서, 신체의 전단파 속도를 결정하는데 사용되는 VCTE에 대한 초음파 펄스는 CAP 측정을 결정하기 위해 분석된다. CAP 측정의 검증 (validation)은 조직 강성도 측정에 기초한다. 조직 강성도 측정이 유효하지 않은 경우, 해당 초음파 감쇠 측정은 폐기된다. 그러므로, 이는 사후 (after-the-fact) 검증이다. 다시 말해, FIBROSCAN® 시스템은 과도 탄성영상 판독 결과를 사용하여, 즉 FIBROSCAN® 시스템의 제 2 동작 모드 동안에 수신된 에코 신호를 사용하여 CAP 측정을 검증한다. 이러한 측정 기술은 여기에 참조로 병합된 특허 출원 FR 2949965 (미국 2012190983으로 공개) 및 FR 2978657 (미국 2014249415로 공개)에 기술된다.

[0055] CAP 측정을 결정하기 위해 전단파 속도 (VCTE 획득)를 검출하는 동일한 초음파 신호를 사용하는 것과 관련된 또 다른 문제는 이들의 높은 반복률 또는 펄스 반복 주파수 (PRF) 및 연관된 짧은 획득 지속 기간이다. 일부 시스템에서, 전단파 추적 초음파 펄스의 PRF는 6000 pulses/sec이고, 획득은 단지 80ms 지속되어 하나의 강성도 측정을 위한 480 개의 초음파 라인 또는 에코 신호를 초래한다. 호흡, 심장 박동 등으로 인해 장기가 움직이는 법에 비해 획득 지속 기간이 다소 짧기 때문에, 리턴 초음파 신호는 종종 높은 상관 관계가 있고, 이로써 초음파 감쇠에 관하여 조직의 보다 넓은 면적을 나타내지 않는 잉여 데이터를 포함한다. 통상적인 검사 절차가

10 개 미만의 유효한 강성도 측정으로 구성된 것을 고려하면, 획득된 총 초음파 라인 또는 에코 신호의 수가 높은 것으로 추정할 수 있다: 각 측정은 480 라인의 데크 (deck)에 해당하므로 4800이다. 그러나, 각 측정은 80ms 동안만 지속되며, 그동안 초음파 라인은 거의 상관성을 가지지 않는다 (barely decorrelate). 그러므로, 단일 데크의 480 라인의 실제 기여는 다소 낮다. 따라서 초음파 감쇠에 대한 데이터 획득 지속 기간은 현재 FIBROSCAN® 디바이스 셋팅에서 1 초 미만인 800ms에 불과하다. 현재 FIBROSCAN® 디바이스 셋팅에서 CAP 측정을 위해 획득된 초음파 라인 수가 많을지라도 (~ 4800), 총 획득 시간이 짧을 뿐만 아니라 (< 1 초) CAP 측정에 기여하는 초음파 라인 또는 에코 신호의 실제 수가 다소 작음을 알 수 있다: 한 전단파 속도 측정을 위해 획득된 초음파 라인들 사이에서의 비상관성 (decorrelation)이 좋지 않기 때문에 ~ 10이다. 본 발명자는 초음파 감쇠의 양호한 결정이 이 방법으로는 얻을 수 없는 높은 공간 평균화를 필요로 한다는 것을 결정하였다. 이러한 높은 상관률 및 연관된 열악한 공간 평균화는 CAP와 같은 초음파 파라미터를 측정할 시에 변동성에 기여할 수 있다.

[0056] 측정된 값의 변동성의 또 다른 잠재적 원인은 국소 측정을 수정하는 가변 구역 (이종)의 존재이다. 인간 또는 동물 간의 경우, 그러한 변동성은 측정이 이루어지는 영역을 가로지르는 정맥 또는 혈관의 존재에 의해 야기될 수 있다.

[0057] 이들 및 다른 문제를 해결하기 위해, 개시된 시스템은 훨씬 더 긴 지속 시간 동안 획득된 초음파 신호 또는 에코 신호를 더 낮은 속도로 프로세싱한다. 일 실시예에서, 초음파는 신체로 전달되어 검사중인 조직의 TM-모드 이미지 및/또는 A-모드 이미지와 같은 이미지를 발생시킨다. 이 이미지는 오퍼레이터가 전단파 속도를 검출하는데 사용되는 VCTE 획득의 80 ms보다 매우 큰 몇 초, 통상 10 초에 걸쳐 관심 영역을 찾기 위해 사용된다. 초음파 신호는 신체로 전달되어 신체가 여러 획득 기간에 걸쳐 이동될 수 있도록 선택된 PRF에서 산란체로부터 반사된다. 일 실시예에서, PRF는 100 shots/sec 미만, 예를 들어 50 shots/sec 미만, 그 예로 (20 +/- 5) shots/sec이다. 탄성영상에 사용되는 PRF에 비해 초음파 샷의 비율이 낮음은 리턴 에코 데이터가 더 상관성이 없도록 하여 프로브 및 조직이 이동하고 있을 때 더 큰 샘플링 구역을 나타낸다. 더 긴 획득 지속 기간과 연관된 더 낮은 PRF를 사용함으로써, 개시된 시스템은 장기간에 걸쳐 감쇠 값을 축적하여, 너무 많은 잉여 초음파 데이터를 추가함 없이, 그리고 환자에게 전달된 평균 음향 출력 파워를 증가시킴 없이, 공간 평균화를 상당히 개선시킨다.

[0058] 본 발명자는 시간 도메인에서 초음파 감쇠를 측정함이 CAP 측정을 계산할 때 매우 정확하지 않은 것으로 결정하였다. 이 한계를 극복하기 위해, 개시된 기술의 시스템은 주파수 도메인에서 수신된 에코 신호의 분석으로부터 감쇠를 추정한다. 도 1은 개시된 기술에 따라 초음파 감쇠를 결정하는 한 기술을 도시한다. 초음파 신호 (50)는 수신된 에코 데이터의 라인을 나타낸다. 리턴 에코 데이터는 원하는 관심 영역 (예를 들어, 깊이 범위)의 시작에 대응하는 시간 (52)에서 시작하여 관심 영역의 끝을 표시하는 시간 (54)까지 연장되는 시간 기간 동안 디지털화 및 분석된다. 도 1의 실시예에서, 깊이 범위는 20 mm로부터 80 mm까지 연장되며, 이는 간이 위치한 피부 아래의 깊이 범위에 해당한다. 기간은 다수의 더 작은 시간 세그먼트 또는 윈도우 (수 μs, 통상 5 μs)로 세분화되며, 이들 각각은 관심 영역에서의 깊이 범위의 일 부분에 대응한다. 일부 실시예에서, 윈도우는 도 1에 도시된 바와 같이 부분적으로 중첩될 수 있다. 각각의 서브 주기 또는 윈도우에 대한 디지털화된 초음파 신호는 FFT (fast Fourier transform) 또는 다른 시간 도메인-주파수 도메인 변환을 사용하여 주파수 도메인 (60)으로 변환된다. 그 결과는 각 기간 동안 수신된 에코에 존재하는 주파수 성분의 크기 대 깊이의 플롯이다.

[0059] 각 기간 대 깊이에 대해 수신된 에코에 존재하는 주파수 성분의 진폭은 비-일시적 컴퓨터 판독 가능 메모리에 플롯팅 (plotted)되거나 저장된다. 도시된 예에서, 라인 (62)은 3.5 MHz에서 에코 신호의 감쇠를 나타내며, 이는 초음파 감쇠의 측정 동안 사용된 주파수 대역폭에 대응한다. 3.5 MHz에서의 흡수의 기울기 (α)가 결정되고, 선형 보간과 같은 최적의 적합도 라인 (fit line, 70)이 수신된 초음파 에코 신호의 주파수에서의 기울기/감쇠를 추정하기 위해 사용된다. 도시된 예에서, 사용된 주파수는 3.5 MHz이다. 그러나, 대상체 (예를 들어, 소아, 정상, 비만 대상체 등)에 대해 선택된 변환기에 따라 다른 대역폭 주파수가 사용될 수 있다. 본 발명의 실시예에 따르면, 기울기의 측정은 CAP 값의 측정이다. 개시된 기술의 다른 실시예에서, CAP 값을 결정하기 위해 다중 기울기/감쇠가 결정될 수 있도록 하나 초과의 주파수 (예를 들어, 3.5 MHz와는 상이한 주파수)에서의 측정이 수행될 수 있다.

[0060] 도 2는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 초음파 파라미터를 측정하는 방법 (100)의 기본 단계를 도시한다. 102에서 시작하여, 시스템은 한 시퀀스의 초음파 샷을 발생시킨다. 초음파 샷은 특징화될 매체에 근접하여 위치된 초음파 변환기에 의해 방출된다. 특징화될 매체 내에서 초음파 신호 전파는 분석된 매체에 의해 적어도

부분적으로 반사된다. 반사된 초음파 에코는 디지털화되어 컴퓨터 판독 가능 메모리에 저장된다. 일 구현에 따르면, 초음파 신호의 방출 및 기록은 동일한 초음파 변환기를 사용하여 수행된다. 그러나, 별개의 송신 및 수신 요소를 가진 변환기를 사용할 수 있다.

[0061] 일 구현에 따르면, 초음파 샷은 50Hz 미만, 예를 들어 20 +/- 5Hz의 반복률로 방출된다. 20Hz 주파수의 선택은 인간 눈이 통상적으로 초당 25 개의 이미지를 캡처하기 때문에 TM-모드 또는 A-모드 이미지의 실시간 디스플레이에 유리한다. 상기에서 나타난 바와 같이, 이 낮은 반복률은 호흡 운동 속도와 비교하여 획득 시간의 차이로 인해 서로 비-상관되는 반사된 초음파 신호의 기록을 허용한다. 반복 주파수가 20Hz이면 초음파 신호는 50 ms마다 획득된다. 호흡 빈도는 통상적으로 분당 12-50 사이클이며, 이는 1.2-5.0 초로 변경된다. 간과 같은 장기의 변위는 통상적으로 수 센티미터이다. 호흡으로 인한 간 운동 속도는 통상적으로 초당 1 센티미터 정도이다. 50 ms에서, 변위는 2 mm일 것이고, 이는 초음파 신호를 비-상관시키기에 충분하다. 비-상관된 초음파 신호를 사용함은 측정 오류를 줄이면서 측정의 신뢰성을 개선시킬 수 있다.

[0062] 단계 102에서, 방법은 유효 초음파 감쇠 값을 축적한다 (ACC). 일부 실시예에서, 각각의 초음파 라인 또는 에코 신호는 품질 기준과 연관된다. 이 품질 기준은 일부 미리 결정된 특징을 충족하지 않는 초음파 라인을 자동으로 거부하는데 사용된다. 허용 가능한 품질 기준과 연관된 감쇠 값만 최종 CAP 측정을 계산하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 품질 기준은 하나 이상의 임계치와 비교되는 여러 계수에 기초하여 계산될 수 있다. 일부 실시예에서, 계수는 충분하게 비-상관된 초음파 라인 또는 에코 신호를 선택하는데 사용될 수 있다. 이러한 계수는 상이한 시간에 사전 획득된 연속적인 초음파 라인들 사이의 상관성으로부터 계산된 상관성 계수 (correlation coefficient)일 수 있다.

[0063] 특히, 이 초음파 라인 품질을 평가하기 위해 사용되는, 고려된 초음파 라인과 연관된 상관성 계수는 이 초음파 라인의 전부 또는 일부와 그 전에 수신된 또 다른 초음파 라인 (그 예로, 품질을 평가할 초음파 라인 바로 앞에 수신된 초음파 라인) 사이의 상관성 계수일 수 있다.

[0064] 고려되는 초음파 라인과 사전에 수신된 또 다른 초음파 라인 사이의 상관성 계수는 고려되는 초음파 라인의 상이한 부분 각각에 연관된 여러 "국소" 상관성 계수를 고려함으로써 (예를 들면, 이들 상이한 국소 상관성 계수를 평균화함으로써) 계산될 수 있다. 그러한 경우에, 이들 국소 상관성 계수 각각은 이 국소 상관성 계수와 연관되어 고려된 초음파 라인의 일부와 사전에 수신된 다른 초음파 라인 사이의 상관성을 나타낸다.

[0065] 상관성 계수는 상관성 정도, 다시 말해서 고려되는 2 개의 일련의 수치 값 또는 데이터 사이 (즉, 품질이 평가될 초음파 라인과 사전에 초음파 라인 사이 또는 이들 초음파 라인의 부분들 사이)의 유사도를 나타내는 수이다. 상관성 계수는 상이한 종류의 알고리즘에 의해, 예를 들면 상호-상관 "슬라이더 도트 곱 (slider dot product)" 계산 ("슬라이더 내부 곱")에 의해, 또는 고려되는 두 일련의 수치 값 또는 데이터 사이에서의 부정합을 평가하는 것을 가능하게 하는 최소 제곱 알고리즘에 의해 얻어질 수 있다.

[0066] 상관성 계수가 미리 결정된 임계 값을 초과하면, 데이터는 너무 상관된 것으로 간주되고 초음파 라인의 감쇠 값은 최종 CAP 측정을 계산하는데 사용되지 않는다. 실제로, 미리 결정된 임계치를 완벽하게 상관된 신호에 대응하는 기준 값의 80 % (80 퍼센트)로 셋팅함은, 서로 충분히 독립적이고 이로써 후속 통계 필터링 (그 예로서, 평균화)에 매우 적합한 감쇠 값을 선택하는 것을 가능하게 할 수 있다. 다시 말해, 에코 신호는 충분히 비-상관된 것으로 고려될 수 있고, 이로써 최종 CAP 측정을 계산하기 위해 고려될 수 있되, 이 신호와 연관된 상관성 계수가 상기 언급된 기준 값의 80 % 미만일 때 그러하다. 예를 들어, 상관성 계수가 고려되는 초음파 라인의 일부와 사전에 수신된 또 다른 초음파 라인 사이의 상관성 계수일 때, 고려되는 초음파 라인의 일부와 사전에 수신된 초음파 라인은 완벽하게 상관된 것으로 고려될 수 있되, 상기 초음파 라인의 일부가 상기 사전에 수신된 초음파 라인 내에서 (품질이 평가될 초음파 라인 내의 상기 일부의 위치와는 상이할 수 있는, 사전에 수신된 초음파 라인 내의 위치에서) 발견되거나 동일하게 되거나 또는 비례 계수로 곱해질 때 그러하다. 예를 들면, "슬라이더 도트 곱" 정규화된 상관성 계산에 의해 상관성 계수가 계산될 때, 기준 값은 1이 되면서, 미리 결정된 임계치는 0.8이 된다.

[0067] 일부 실시예에서, 계수는 초음파 라인 상에 혈관 벽 계면이 없는 것과 같은 양호한 특징을 제시하는 초음파 라인을 선택하는데 사용될 수 있다. 이 계수는 품질 계수라 할 수 있다. 이 계수는 예를 들어 초음파 라인에 적용되는 선형 회귀 (linear regression)의 결정 계수 (R^2) 일 수 있다. 일부 실시예에서, 계수는 예를 들어 100 - 400 dB/m 범위에서 예상 범위 사이에 있는 감쇠 값을 갖는 초음파 라인을 선택하는데 사용될 수 있다. 그러한 경우에서, 예상 범위를 벗어난 감쇠 값은 이상치 (outliers)로 고려되므로 무시된다. 본 발명의 특정 실시예에서, 적어도 2 개의 품질 기준이 사용된다: 제 1 품질 기준은 충분하게 비-상관되는 초음파 라인 또는

에코 신호를 선택하는데 먼저 사용되며, 그 후 제 2 품질 기준은 예상 범위에 있는 감쇠 값을 갖는 초음파 라인 또는 에코 신호를 선택하는데 사용되며, 또는 그 반대로도 사용된다. 그러나, 이는 제한적이지 않으며, 일부 미리 결정된 특징을 충족하지 않는 초음파 라인 또는 에코 신호를 자동으로 거부하도록 미리 결정된 다른 품질 기준이 본 발명의 다른 실시예에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 일 실시예에서, 품질 기준은 상관성 기준을 포함하고, 수신된 제 1 모드 에코 신호의 프로세싱은 수신된 제 1 모드 에코 신호 각각을 상관성 계수와 연관시키고, 수신된 제 1 모드 에코 신호 중에서, 충분하게 비-상관된 에코 신호를 결정하기 위해 미리 결정된 임계 값을 지난 상관성 계수를 가진 수신된 제 1 모드 에코 신호 각각을 선택하는 것을 포함한다. 상관성 계수는 수신된 제 1 모드 에코 신호 및 1 내지 N 개의 사전 수신된 제 1 모드 에코 신호를 포함할 수 있는 사전에 수신된 제 1 모드 에코 신호에 기초하여 계산될 수 있다.

[0068] 대안적으로, 상관성 계수 및 상관성 기준을 결정하기 위해 사전에 수신된 제 1 모드 에코 신호로 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호를 분석하는 대신에, 각각의 에코 신호는 별도로 그리고 개별적으로 분석되어 에코 신호가, 품질 기준에 대응하는 미리 결정된 여러 특징 (예를 들어, 신호 강도, 에코 신호의 프로파일…)을 만족시키는지 여부를 판별할 수 있다. 더욱이, 하나 이상의 품질 기준은 미리 결정된 범위의 초음파 감쇠 값에 의해 정의되는 감쇠 기준을 포함할 수 있으며, 프로세싱은 미리 결정된 범위 내에 있는 제 1 모드 초음파 감쇠 값 각각을 선택하는 것을 포함한다. 일 실시예에서, CAP 값을 결정하기 위해 상기 수신된 제 1 모드 에코 신호를 선택하는데 품질 기준 중 2 개 이상이 사용될 수 있다.

[0069] 일 구현에 따르면, 프로세서는 단계 (106) (CALC)에서 다수의 유효 감쇠 값을 분석하여 CAP 측정을 계산하도록 프로그래밍된다. 유효 감쇠 값의 수는 품질 기준이 허용 가능한 감쇠 값의 수이다. 일부 실시예에서, 시스템은 CAP 측정이 디스플레이되기 전에 적어도 미리 정의된 수의 유효 감쇠 값을 축적하고, 디스플레이된 값은 축적된 유효 감쇠 값으로부터 계산된다. 유효 감쇠는 상기의 하나 이상의 품질 기준에 따라 선택된다. 미리 정의된 수의 유효 감쇠 값은 100에서 10000 사이에서 선택될 수 있다. 또한, 20Hz의 속도에 대해 100 내지 10000 감쇠 값의 범위에 대응하는 5 내지 500 초와 같은 획득 범위의 동등한 지속 기간과 연관될 수 있다. 획득 범위의 동일한 지속 시간은 200Hz의 속도에 대해 1000 내지 100000 감쇠 값의 범위에 대응할 것이다. 일부 실시예에서, 일단 충분한 수의 유효 감쇠 측정이 획득되면, 프로세서는 유효 축적된 초음파 감쇠 값의 히스토그램을 구성 및 분석한다. 이 경우, 히스토그램의 각 막대는 주어진 초음파 감쇠 값으로 수신된 초음파 에코 신호의 수를 나타낸다. 아래에 상세히 설명되는 바와 같이, 히스토그램은 피크 값 (예를 들어, 가장 일반적인 감쇠의 값) 및 표준 편차와 같은 히스토그램에 대한 다른 통계를 결정하기 위해 분석된다. 그러한 분석은 히스토그램에 적합하도록 가우스 분포를 계산하여 수행될 수 있다. 이 적합도는 단일 피크 또는 다중 피크 접근법 (가우스 혼합)으로 수행될 수 있다.

[0070] 일 구현에 따르면, CAP 측정은 유효 감쇠 값의 중앙치 또는 평균치이다.

[0071] 일 구현에 따르면, CAP 측정은 감쇠 값의 가중 평균치이다. 각 감쇠 값은 그 중요성에 따라 감쇠 값을 가중시키는데 사용되는 계수와 연관된다.

[0072] 일 구현에 따르면, CAP 측정은 사분위간 (interquartile) 범위 (IQR = Q3 - Q1) 또는 유효 감쇠 값 세트의 표준 편차일 수 있는 분산 표시자와 연관된다.

[0073] 일단 감쇠 데이터가 분석되면, 방법은 유효한 축적된 초음파 감쇠 값의 수로부터 계산된 108에서 CAP 측정 (DSP)을 디스플레이한다. 다중 피크 접근법의 사용은 측정 대상 장기가 이종일 때 사용자에게 여러 CAP 측정을 디스플레이하는데 사용될 수 있다.

[0074] 유리하게, 108에서의 디스플레이는 유효한 축적된 초음파 감쇠 값의 수로부터 프로세서에 의해 실시간으로 (즉, 매체의 이미징 모드 동안) 결정되며, 이는 오퍼레이터가 검사의 진행 상태를 체크할 수 있게 한다. 전단파 속도 측정과 함께 사용될 때, 현재 FIBROSCAN® 디바이스의 작동 방식을 변경하지 않기 위해 강성도 측정을 수행할 때만 상기 디스플레이는 업데이트될 수 있다.

[0075] 일 구현에 따르면, 오퍼레이터에게 나타난 게이지 타입 표시자는 품질 측정을 확보하기 위해 선택된 CAP 측정을 계산하는데 사용되는 유효 초음파 감쇠 값의 대표 수 (유효 초음파 감쇠 값의 수, 목표 대비 백분율, 숫자 표시자, 초 단위의 획득 지속 시간 등)를 그래픽으로 디스플레이한다. 사용된 감쇠 값의 수가 많을수록 CAP 값의 신뢰성이 높아질 것이다. 게이지 타입 표시자는 유효한 초음파 감쇠 값의 수가 원하는 수보다 작거나 큰지 여부를 나타낼 수 있다.

[0076] 도 3a-c는 시스템의 일 실시예가 초음파 신호를 수집하고 CAP 측정을 계산하는 법을 도시한다. 도 3a-c는 인

간 환자 상에서 얻은 데이터를 보여준다. 도 3a에 도시된 바와 같이, 초음파 이미지는 수신된 초음파 에코 데이터로부터 생성된다. 일부 실시예에서, 에코 데이터는 A-라인 데이터 (예를 들어, 관심 방향으로 단일 선형 경로를 따라 수신됨)이다. 다수의 A 신호가 나란히 디스플레이되어 단일 라인 상의 조직이 시간에 따라 어떻게 이동하는지 (수평 축)를 보여주는 TM-모드 이미지 (150)를 생성한다. TM-모드 이미지 (150)는 탄성영상 시스템의 제 1 및 제 2 동작 모드 동안 시간에 따라 수신된 초음파 라인 또는 에코 신호를 나타낸다. 초음파 라인은 시간의 함수로 초 단위로 플롯된다. TM-모드 이미지 (150)에서, 매체의 이미징은 50 초에 걸쳐 지속된다. TM-모드 이미지 (150)에는 또한 25mm 및 65mm에서 2 개의 점선으로 싸인 관심 영역 (ROI)이 나타내며, 이는 간이 통상적으로 위치되는 환자 피부 아래의 깊이에 대응한다. TM-모드 이미지 (150)는 또한 오퍼레이터가 탄성영상 디바이스를 작동시켜 전단파를 발생시킬 때 순간 t_{3a1}, t_{3a2}, t_{3a3}, t_{3a4}, t_{3a5}, t_{3a6}, t_{3a7}, t_{3a8}, t_{3a9}, t_{3a10}, t_{3a11}, t_{3a12} 및 t_{3a13}을 개략적으로 보여준다. 이들 순간 각각에서 그리고 80ms의 지속 시간 동안, 탄성영상 시스템은 제 2 모드 (즉, 강성도 측정 모드)에서 동작한다. 이로써, 도 3a는 탄성영상 시스템이 제 1 및 제 2 모드 (즉, 이미징 모드 및 강성도 측정 모드)에서 동작할 때 수신된 초음파 에코를 도시한다. 그러나, 제 2 모드와 연관된 수신된 초음파 에코 (TM-모드 이미지 (150)로 나타남)는, 상술한 바와 같이, 제 2 모드가 총 지속 시간 50 초에 비해 작은 80ms 지속되기 때문에 (즉, 순간 t_{3a1}, t_{3a2}, t_{3a3}, t_{3a4}, t_{3a5}, t_{3a6}, t_{3a7}, t_{3a8}, t_{3a9}, t_{3a10}, t_{3a11}, t_{3a12} 및 t_{3a13}에서 시작하는 제 2 모드의 지속 시간이 80 ms임), 이미지 (150)에서 거의 보이지 않는다. 다시 말해, 순간 t_{3a1}, t_{3a2}, t_{3a3}, t_{3a4}, t_{3a5}, t_{3a6}, t_{3a7}, t_{3a8}, t_{3a9}, t_{3a10}, t_{3a11}, t_{3a12} 및 t_{3a13}에서 시작하여 제 2 모드에 대응하는 80ms 기간 각각은 480 개의 초음파 라인을 포함하며, 이는 (이미지 해상도로 인해) 이미지 (150)에서 거의 보이지 않는다. 대조적으로, 제 1 이미징 모드 동안 획득된 초음파 라인은 50 ms마다 획득되기 때문에 보다 가시적이다.

[0077] TM-모드 이미지 (150) 아래에는 2 개의 플롯 (152, 154)이 있다. 플롯 (154)은 컴퓨터 판독 가능 메모리에 저장되는, TM-모드 이미지 (150)에서 바로 위에 대응하는 A-라인에 대해 계산된 감쇠 값을 나타낸다. 일부 실시예에서, 데이터가 "양호한" 경우 감쇠 데이터가 메모리에 플래그되거나 (flagged) 달리 표시되는데, 이는 일부 실시예에서 감쇠 데이터가 사전 정의된 보호 대역 내에 있고 감쇠 값을 계산하는데 사용되는 에코 데이터가 상관 요건을 충족한다는 것을 의미한다. 보호 대역 밖의 감쇠 값 또는 상관 요건을 충족하지 않는 에코 데이터는 "불량한 (bad)" 데이터로 표시된다. 플롯 (152)은 감쇠 데이터의 양호 및 불량 값의 기록을 나타낸다. 양호한 데이터는 상기에서 논의된 미리 정의된 하나 이상의 품질 기준을 만족시키는 초음파 라인에 대응한다. 예를 들어, 도 3a에서, 다음과 같은 2 개의 품질 기준이 사용되었다: 충분하게 비-상관된 초음파 라인을 결정하기 위한 제 1 품질 기준 및 예를 들어 100 - 400 dB/m의 미리 결정된 범위, 또는 예를 들어 50 - 500 dB/m의 연장된 범위 내에 있는 감쇠 값을 가진 초음파 라인을 결정하기 위한 제 2 품질 기준. 도시된 실시예에서, 플롯 (152)은 품질 기준이 허용 가능하지 않은 (즉, 초음파 라인은 제 1 품질 기준 또는 제 2 품질 기준에 의해, 또는 제 1 및 제 2 품질 기준 둘 다에 의해 거부됨) 불량 데이터를 표시하는 다수의 어두운 색상 섹션을 포함한다. 플롯 (152)은 또한 품질 기준이 허용 가능한 (즉, 초음파 라인이 제 1 및 제 2 품질 기준 둘 다를 만족시킴) "양호한" 초음파 신호 데이터의 구역을 표시하는 다수의 백색 섹션을 포함한다. 모든 초음파 신호 데이터가 "양호한" 경우, 전체 디스플레이 (152)는 어두운 섹션이 없는 색상일 것이다. 인식될 바와 같이, 색상 이외의 다른 마커는 음영, 크로스-해칭 등과 같은 양호하고 나쁜 감쇠 데이터를 표시하는데 사용될 수 있다. 인식될 바와 같이, 디스플레이 (152)는 오퍼레이터에게 디스플레이되지 않을 수 있다. 플롯 (152)이 프로세서에 의해서만 판독된다면, 플롯은 예를 들어 각각의 양호한 감쇠/에코 신호 라인 (양호한 품질 기준)에 대한 로직 "1"을 저장하거나 각각의 불량한 감쇠/에코 신호 라인 (불량한 품질 기준)에 대한 로직 "0"을 저장함으로써 코딩될 수 있다. 플롯 (152)을 분석함으로써, 프로세서는 CAP 값을 측정하기 위해 프로브가 간에서 양호한 스폿에 배향되는지를 결정할 수 있고, 필요한 경우 사용자에게 프로브의 배향을 변화시키도록 프롬프트 (prompt)할 수 있다.

[0078] 도 3의 플롯 (154)은 또한 (a) 종래의, 즉 전단파 추적 또는 탄성도 측정 동안 획득된 CAP 감쇠 값 ("현재 CAP 감쇠 값"으로 식별되고 도 3a에서 큰 흑색 원으로 표시됨) 및 (b) 실시예에 따라, 즉 전단파 추적 또는 탄성도 측정 기간 밖에서 획득된 CAP 감쇠 값 ("선택된 개시된 CAP 감쇠 값"으로 식별되고 도 3a에서 작은 흑색 원으로 표시됨)을 도시한다. 플롯 (154)에서 볼 수 있는 바와 같이, 각각의 큰 흑색 원은 순간 t_{3a1}, t_{3a2}, t_{3a3}, t_{3a4}, t_{3a5}, t_{3a6}, t_{3a7}, t_{3a8}, t_{3a9}, t_{3a10}, t_{3a11}, t_{3a12} 및 t_{3a13}에 대응한다. 플롯 (154)에서 종래의 CAP 감쇠 값은 시간에 따라 상당히 변한다. 플롯 (154)에서, 품질 기준에 기초한 선택 이전에 수신된 모든 에코 신호로부터 얻어진 모든 CAP 감쇠 값을 포함하는 세트는 연속 라인으로 나타난다 (다시 말해, 이러한 세트는 필터링되지 않은,

얻어진 모든 미가공 CAP 감쇠 값을 포함한다).

[0079] 일 실시예에서, 초음파 변환기와 피부 표면 사이의 커플링과 관련된 초음파 라인을 선택하기 위해 상보적인 기준이 사용될 수 있다. 그러한 커플링은 프로브에 의해 피부에 가해지는 적용된 힘 레벨로 나타낼 수 있다. 사실상, 초음파 변환기와 피부 표면 사이에 양호한 커플링이 요구된다. 최소한의 가해진 힘으로 획득된 초음파 라인만 계산에 포함될 수 있다. 1 뉴턴의 최소 가해진 힘을 사용할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 품질 기준은 초음파 변환기와 점탄성 매체가 특징화될 환자의 피부 사이의 커플링 힘을 나타내는 커플링 기준을 포함하며, 커플링 기준은 미리 결정된 범위의 커플링 계수 값 (예를 들어, 힘 값)에 의해 정의된다. 수신된 제 1 모드 에코 신호는 수신된 제 1 모드 에코 신호 각각을 커플링 계수에 연관시키고 미리 결정된 임계 값을 지난 커플링 계수를 가진 각각의 제 1 모드 에코 신호를 선택함으로써 프로세싱된다.

[0080] 초음파 시스템에서의 프로세서는 시스템에 의해 캡처된 양호한 감쇠 데이터를 분석하도록 프로그래밍된다. 예를 들어, 프로세서는 초음파 라인을 프로세싱하고 초음파 라인이 품질 기준, 예를 들어, 도 3에서의 제 1 및 제 2 품질 기준을 통과하는지 여부를 결정하기 위해 개시된 시스템의 비-일시적 메모리에 저장된 컴퓨터 판독 가능 명령어를 실행할 수 있다. 일단 축적된 "양호한" 감쇠 데이터 값의 수가 일부 요구되는 최소치를 초과하면, 프로세서는 그 값의 히스토그램 (155)을 계산한다. 일 실시예에서, 제안된 최소 양호 값의 수는 20 shots/second로 수신된 양호한 에코 신호의 400 또는 20 초로 설정된다. 그러한 데이터는 순차적으로 획득될 필요가 없다. 즉, 일부 양호한 초음파 데이터에는 불량한 초음파 데이터가 흩뜨려져 있을 수 있다. 원하는 최소치보다 많은 데이터는 계산된 히스토그램의 정확도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 인식될 바와 같이, 원하는 최소 수의 양호한 감쇠 값에 대한 다른 값이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 최소 개수는 시스템에 의해 설정되거나 사용자에 의해 설정될 수 있다. 상이한 타입의 프로브는 상이한 최소치를 가질 수 있다. 예를 들어, 어린이와 함께 사용하기 위한 소아용 프로브는 비만 환자 등에 사용되는 것보다 적은 최소 수의 좋은 데이터에 대한 요건을 가질 수 있다.

[0081] 일단 오퍼레이터가 시험을 종료하기로 결정하면, 값은 고정되고 시스템은 지방 함량을 나타내는 최종 CAP 값 (또는 다중 피크인 경우 CAP 값)을 전달한다. 이러한 시험의 종료는 유효 초음파 값의 수가 사전 정의된 임계치를 지날 때 자동으로 이루어질 수 있다.

[0082] 일단 계산된 감쇠 값의 히스토그램이 프로세서에 의해 계산되면, 프로세서는 히스토그램 (155)을 분석한다. 일부 실시예에서, 프로세서는 가우스 곡선(Gaussian curve)을 히스토그램 (단일 피크 또는 다중 피크)에 적합하게 한다. 적합하게 된 가우스로부터 평균 및 표준 편차와 같은 통계 측정은 프로세서에 의해 결정될 수 있다. 다른 통계적 곡선 적합도도 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 히스토그램에 대한 가우스를 아는 것은 히스토그램이 수학적으로 시프트되는 것 등을 허용한다.

[0083] 도 3a에 도시된 예에서, 히스토그램이 메이저 피크 및 마이너 제 2 피크를 포함함을 알 수 있다. 이 타입의 히스토그램은 통상적으로 간에서 지방 침착물 (지방증)의 농도가 관심 영역 전체에서 비교적 일정한 조직에서 비교적 균질 한 감쇠를 나타낸다.

[0084] 감쇠 데이터의 히스토그램 (도 3a에서 연한 회색으로 플롯화됨)으로부터, CAP (156) (도 3a에서 개시된 CAP로 도시됨) 측정이 계산 및 디스플레이된다. 일 구현에서, 개시된 시스템의 디스플레이는 측정된 CAP의 평균값 (여기서는 195 dB/m), 이뿐 아니라 CAP 값의 표준 편차 (여기서는 +/- 12dB/m)를 제공한다. 비교를 위해, 도 3a는 또한 강성도 측정 동안 (즉, 순간 t_{3a1}, t_{3a2}, t_{3a3}, t_{3a4}, t_{3a5}, t_{3a6}, t_{3a7}, t_{3a8}, t_{3a9}, t_{3a10}, t_{3a11}, t_{3a12} 및 t_{3a13}에서) 동일한 환자 상에서 측정된 CAP 값 (157) ("현재 CAP")을 보여주고, 이는 종래의 방법 (히스토그램이 진한 회색으로 플롯화됨)에 따라 측정된 CAP 값에 대응한다. 도 3a에서 알 수 있는 바와 같이, 종래의 방법 ("현재 CAP")을 사용하여 측정된 CAP 값은 개시된 기술에 따라 측정된 것과 유사한 평균값을 제공한다. 그러나, 통상의 기술자가 인식될 바와 같이, 개시된 기술을 사용하여 측정된 표준 편차는 특히 본 예에서 팩터 6만큼 현저하게 감소되었다. 그 결과, 개시된 기술은 측정된 CAP 값의 정확도를 현저하게 개선시켜, 그 파라미터가 임상 셋팅에서 간 지방증을 모니터링하기에 매우 양호한 후보가 된다.

[0085] 도 3b는 일 실시예에 따라 제 2 초음파 이미지 (160) 및 제 2 환자와 연관된 대응 감쇠 값의 플롯 (162 및 164)을 도시한다. 도 3b는 도 3a에 도시된 것과 유사한 플롯을 보여준다. 또한, 오퍼레이터가 탄성영상 디바이스를 동작시켜 전단파를 발생시킬 때 순간 t_{3b1}, t_{3b2}, t_{3b3}, t_{3b4}, t_{3b5}, t_{3b6}, t_{3b7}, t_{3b8}, t_{3b9} 및 t_{3b10}이 도 3b에 도시된다. 가우스 적합도 (165)는 단일 피크를 나타낸다. 이 타입의 히스토그램은 통상적으로 간에서 지방 침착물 (지방증)의 농도가 관심 영역 전체에서 비교적 일정한 조직에서 비교적 균질한 감쇠를 나타낸다. 감쇠

데이터의 히스토그램으로부터, CAP (166) (도 3b에서 개시된 CAP로 도시됨) 측정이 계산 및 디스플레이된다. 일 구현에서, 개시된 시스템의 디스플레이는 측정된 CAP의 평균값 (여기서는 220 dB/m), 이뿐 아니라 CAP 값의 표준 편차 (여기서는 +/- 23dB/m)를 제공한다. 비교를 위해, 도 3b는 또한 강성도 측정 동안 (즉, 순간 t_{3b1}, t_{3b2}, t_{3b3}, t_{3b4}, t_{3b5}, t_{3b6}, t_{3b7}, t_{3b8}, t_{3b9} 및 t_{3b10}에서) 동일한 환자 상에서 측정된 CAP 값 (167) ("현재 CAP")을 보여주고, 이는 종래의 방법에 따라 측정된 CAP 값에 대응한다.

[0086] 도 3c는 일 실시예에 따라 제 3 환자와 연관된 제 3 초음파 이미지 (170) 및 해당 감쇠 값의 플롯 (172 및 174)을 도시한다. 도 3c는 도 3a에 나타낸 것과 유사한 플롯을 도시한다. 또한, 오퍼레이터가 탄성영상 디바이스를 작동시켜 전단파를 발생시킬 때 20 개의 순간 t_{3c1}-t_{3c20}이 도 3b에 도시된다. 도 3c에 도시된 감쇠 값 (174)의 플롯과 도 3a에 나타난 감쇠 값 (154)의 플롯을 비교하면, 더 많은 감쇠 값이 "양호한" 것으로 분류된다. 플롯 (172)은 또한 도 3a의 플롯 (152)과 비교하여 불량한 초음파 데이터를 표시하는 소수의 다크 라인을 포함한다. 양호한 감쇠 값은 히스토그램 (175)을 계산하기 위해 프로세서에 의해 축적 및 분석된다. 도시된 예에서, 히스토그램 (175)에 적합한 가우시 함수는 2 개 별개의 피크를 포함한다. 그러한 예에서, 듀얼 피크는 관심 영역에 상이한 지방 함량 (지방증)의 2 개의 존이 존재하거나 또는 간에서 지방증이 균일하지 않다는 것을 사용자에게 알릴 수 있다. 감쇠 데이터의 히스토그램으로부터, CAP (176) (도 3c에서 개시된 CAP로 도시됨) 측정이 계산 및 디스플레이된다. 일 구현에서, 개시된 시스템의 디스플레이는 측정된 CAP의 평균값 (여기서는 292 dB/m), 이뿐 아니라 CAP 값의 표준 편차 (여기서는 +/- 26dB/m)를 제공한다. 비교를 위해, 도 3c는 또한 강성도 측정 동안 (즉, 순간 t_{3c1} - t_{3c20}에서) 동일한 환자 상에서 측정된 CAP 값 (177) ("현재 CAP")을 도시하고, 이는 종래 방법에 따라 측정된 CAP 값에 대응한다.

[0087] 도 3a-b에서와 같이, 개시된 기술을 사용하여 측정된 표준 편차가 특히 도 3c의 본 예에서 팩터 2만큼 현저하게 감소되었음을 알 수 있다. CAP 값을 계산하기 위해 개시된 기술이 도 3c에 도시된 바와 같이 환자 간에서 지방 함량의 상이한 존이 있음을 오퍼레이터에게 현재 알릴 수 있다는 사실도 마찬가지로 중요하다. 그러한 정보는 종래의 방법으로는 얻기 어려웠다.

[0088] 일단 히스토그램이 분석되면, 프로세서는 가우스 곡선으로부터 CAP 값을 계산한다. 일부 실시예에서, CAP 측정은 다음과 같은 가우스 함수에 의해 적합도에 따라 결정된다:

[0089] $$f(Att) = A \times e^{-\frac{(Att-\mu_{CAP})^2}{2\sigma_{CAP}^2}}$$

[0090] σ_{CAP}는 가우스의 표준 편차, 즉, CAP의 표준 편차이다.

[0091] μ_{CAP}는 가우스의 평균, 즉, CAP의 평균이다.

[0092] Att는 초음파 감쇠이다.

[0093] f (Att)는 가우스 곡선이다.

[0094] A는 상수이다.

[0095] 그러나, CAP 측정을 계산하기 위한 다른 식도 사용될 수 있다. 부가적으로, 통상의 기술자가 인식될 바와 같이, 다른 피크 적합도 방법이 사용될 수도 있다.

[0096] 도 4는 VCTE 및 CAP 측정 둘 다를 수행하는 시스템이 동작할 수 있는 타이밍도를 도시한다. 상기에서 나타난 바와 같이, 초음파 시스템은 TM-모드와 같은 이미징 모드 (제 1 모드)에서 동작하여, 사용자는 기간 (200) 동안 관심 영역에서 조직을 볼 수 있다. 시스템은 20 shots/sec와 같은 비교적 낮은 PRF에서 짧은 초음파 버스트 (예를 들어, 3.5MHz와 같은 중심 주파수 (또는 프로브에 따라 또 다른 중심 주파수)에서 1-2 사이클의 초음파)를 전송한다. 감쇠 데이터는 각각의 리턴 에코 신호로부터 수집된다. 디스플레이를 실시간으로 업데이트하기 위해 20Hz에 가까운 PRF가 바람직하다. 더 높은 PRF를 사용할 수 있지만, 평균 음향 출력 파워를 낮추면 안전 및 규제 측면에서 중요한 이점이 있음을 명심해야 한다.

[0097] 일단 사용자가 조직이 균질하다는 것을 알거나 리턴 에코 데이터에서 어떠한 이상도 발견하지 못하면, 사용자는 프로브 상의 버튼을 눌러 대상체의 조직에서 전단파 펄스를 발생시킬 수 있다. 그 후, 전단파의 속도는 약 80 ms의 기간 (202) 동안 6000 shots/sec와 같이 매우 높은 PRF에서 초음파 펄스를 발사함으로써 시스템에 의해 추

적된다. 더 높은 PRF에서 리턴 에코 신호들 사이의 상관성은 전단파가 추적되고 조직에서의 속도가 결정될 수 있게 한다. 통상의 기술자라에게 인식될 바와 같이, 전단파 속도는 조직의 영률 (즉, 그의 강성도)과 관련이 있다. 그 후, 시스템은 기간 (204)에서 이미징 모드로 되돌아가고, 이미징 모드에서 사용된 초음파 샷으로부터 새로운 감쇠 값이 결정된다.

[0098] 일 실시예에서, 사용자는 강성도 및 초음파 감쇠가 측정되는 FIBROSCAN® 디바이스 또는 유사한 시스템을 사용하여 환자의 비-침습적 평가를 수행한다. 강성도 측정은 과도 전단파가 발생되는 여러 측정의 중앙치 또는 평균치로부터 얻어진다. 초음파 감쇠는 전단파 측정이 이루어지는 시점 밖에서 획득된 초음파 신호로부터 얻어진다. 도 4에 도시된 바와 같이, 시스템은, 모든 필요한 조직 강성도 측정이 얻어질 때와 같은 그러한 시점까지, 초음파 감쇠를 계산하는 제 1 모드 (기간 (200))와 전단파를 추적함으로써 조직 강성도 (기간 (202))을 측정하는 제 2 모드 사이를 교번한다.

[0099] 일부 실시예에서, 그리고 기간 (200, 204,…) (기간 (200)의 이미징 모드, 기간 (2041)의 이미징 모드 및 차후 기간의 이미징 모드를 도시한 도 4 참조)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호 또는 에코 신호와 더블어, 초음파 감쇠는 또한 강성도 측정 (202) (및 차후 강성도 측정) 동안 획득된 초음파 신호를 사용하여 계산될 수 있다. 다시 말해, 기간 (200, 204, …)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호 및 기간 (202) 및/또는 차후 기간의 강성도 측정 동안 획득된 초음파 신호의 조합은 CAP 값을 결정하는데 사용될 수 있다. 이 실시예에서, 강성도 측정(들) 동안 획득된 초음파 신호는 또한 상술된 하나 이상의 품질 기준을 사용하여 프로세싱될 수 있다. 다른 실시예에서, 기간 (200, 204, …)의 이미징 모드 동안 그리고 그 기간 이외의 강성도 측정 동안 획득된 모든 초음파 신호가 CAP 값을 결정하기 위해 프로세싱되는 것은 아니다. 이는 이미징 모드의 지속 시간이 20 초보다 긴 값으로 설정되는 경우일 수 있다. 예를 들어, 일 실시예에서, 기간 (200, 204,…)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호의 적어도 70%가 CAP 값을 결정하기 위해 프로세싱될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 기간 (200, 204…)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호의 적어도 80%가 CAP 값을 결정하기 위해 프로세싱될 수 있다. 여전히 또 다른 실시예에서, 기간 (200, 204…)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호의 적어도 90%가 CAP 값을 결정하기 위해 프로세싱될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 기간 (200, 204…)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호의 적어도 100%가 CAP 값을 결정하기 위해 프로세싱될 수 있다.

[0100] 일부 실시예에서, 탄성영상 시스템의 프로세서는 제 1 강성도 측정 (202) 이전의 제 1 기간 (200)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호가 CAP 값을 결정하기 위해 프로세싱되지 않도록 프로그래밍된다. 이로써, 도 4에서, 제 1 기간 (200)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호는 고려되지 않으며; 오히려, CAP 값은 기간 (202)의 제 1 강성도 측정 이후에 발생되는 제 2 기간 (204) 및 차후 기간의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호를 사용하여 결정된다. 실제로, 제 1 강성도 측정 (202) 이전에 발생되는 제 1 기간 (200)의 이미징 모드에 연관된 감쇠 값을 결정하지 않거나 배제시키는 것이 바람직할 수 있는데. 이는 제 1 기간 (200)의 이미징 모드 동안 타겟 장기 (예를 들어, 간)이 적절하게 위치되지 않았을 수 있을 가능성이 있기 때문이다. 또 다른 실시예에서, 제 1 기간 (200)의 이미징 모드 동안 획득된 초음파 신호의 적어도 70%가 CAP 값을 결정하기 위해 프로세싱될 수 있다.

[0101] 일부 실시예에서, VCTE 검사 프로토콜은 사용자에게 10 개의 전단파를 환자에게 적용할 것을 요구하고, 디스플레이된 강성도는 10 개의 측정의 중앙값으로부터 결정된다. 일부 실시예에서, CAP 측정은 VCTE 측정들 사이에서 이미징 모드 동안 발생하는 모든 리턴 에코 신호로부터 획득된 감쇠 값으로부터 얻어진다. 다른 실시예에서, 여러 이미징 기간의 과정 동안 얻어진 감쇠 값이 축적되어 CAP 측정을 계산하는데 사용된다. 예를 들어, 400 개의 유효 감쇠 값이 CAP 측정에 제안되고, PRF가 20 shots/sec인 경우 필요한 감쇠 값 수를 축적하는데 필요한 시간은 적어도 20 초이며, 단일 이미징 기간보다 길 수 있다.

[0102] 도 5는 표준 편차가 23 dB/m인 조직 강성도 측정 (220) (킬로 파스칼 단위로 E) 및 초음파 감쇠 (224) (dB/m 단위로 CAP)의 대표적인 디스플레이를 도시한다. 도 5는 또한 강성도 측정이 올바르게 측정되었다는 확신을 나타내는 IQR 또는 사분위간 결과 (inter-quartile results) 또는 IQR/중앙치 비율과 같은 강성도 측정에 대한 품질 메트릭 (quality metrics)을 도시한다. 일부 실시예에서, 디스플레이는 또한 제안된 최소 수의 감쇠 값과 비교하여 CAP 값을 계산하는데 사용되는 "양호한" 감쇠 값의 수를 나타내는 그래프 (230)를 포함한다. 도시된 예에서, 막대 그래프 (230)는 90%를 나타내며, 이는 최소 수의 제안된 감쇠 측정의 90%만이 CAP 값을 계산하는데 사용되었음을 나타낸다. 일부 실시예에서, 막대 그래프 (230)는 필요한 최소 수의 감쇠 값보다 많이 축적되면 100%를 초과할 수 있다. 일부 실시예에서, 막대 그래프는 0 내지 10 범위의 수치 값을 디스플레이할 수 있으며, 여기서 0은 0%를 의미하고 10은 100%를 의미한다. 이렇게 하여, 10이 도달할 때 오퍼레이터는 시험을 종료할 수 있으며, 이는 현재 사용 가능한 FIBROSCAN® 시스템으로 오퍼레이터가 강성도 측정을 위해 수행하는

것과 일치하고, 예를 들어 오퍼레이터는 10의 유효한 강성도 측정이 얻어질 때 정지한다.

[0103] 도시된 실시예에서, 디스플레이는 또한 품질 표시자 (232)를 포함한다. 이 예에서, 품질 표시자 (232)는 2/5의 수를 나타내고, 즉, 표시된 CAP 측정은 가능한 5 중에서 2의 품질을 가진다. 그러나, 다른 스케일이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 품질 표시자는 원하는 수의 양호한 데이터 및 히스토그램에서 발견된 가우스 피크의 수와 비교하여 얻어진 양호한 데이터의 수에 기초하여 계산된다. CAP 품질이 측정되는 특정 메트릭은 대상체의 MRI 연구에 의해 결정된 바와 같이 대상체의 간에서의 실제 지방 함량 대 생성된 CAP 측정 및 그에 대응하는 히스토그램의 통계적 분석에 기초하여 결정될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 디스플레이는 미리 결정된 임계치보다 큰 진폭 (예를 들어, 숫자 "1", "2"…를 사용함)을 가진 일 초과의 가우스 피크의 존재를 표시하여, 오퍼레이터에게 환자의 간에서의 지방 함량의 상이한 존의 존재를 알리도록 구성될 수 있다.

[0104] 도 6은 오퍼레이터에게 대상체에 대한 CAP 측정 및 조직 강성도 값을 보여주는 사용자 인터페이스 상의 또 다른 가능한 디스플레이를 나타낸다. 도시된 예에서, 디스플레이 (250)는 수신된 에코 신호로부터 생성된 TM-모드 이미지 (252)를 포함한다. 박스 (254)는 A-라인 에코 데이터를 포함한다. 일 실시예에서, A-라인 에코 데이터는 0.5 초에 걸쳐 평균화되어 평활화된다. 일부 실시예에서, A-라인 데이터를 둘러싸는 박스의 색상은 현재 초음파 라인의 품질 기준이 양호한지 또는 불량인지를 나타낸다. 일 실시예에서, 품질 기준이 양호할 때 박스 (254)는 녹색 윤곽선 (256)으로 도시된다.

[0105] 도시된 실시예에서, 디스플레이 (250)는 또한 환자의 피부와 접촉하는 프로브 팁에 가해지는 힘의 양을 나타내는 그래픽 (258)을 포함한다. 일부 프로브는 프로세서에 의해 판독되고 그래픽 (258)을 제어하는데 사용되어 사용자가 조직 측정을 위해 원하는 범위에 있는 힘을 가하고 있을 때를 나타내는 신호를 생성하는 힘 센서를 포함한다. 조직 강성도 및 CAP 측정 둘 다를 계산하는 시스템의 경우, 디스플레이는 조직에서 유도된 전단파의 기울기 (예를 들어, 속도)를 나타내는 엘라스토그램 (elastogram) (또는 전단파 전파 맵) (260)을 포함한다. 엘라스토그램 (260)은 깊이 및 시간의 함수로서 전단파가 조직을 통해 이동하는 법을 나타내는 종래의 대각선 스트라이프 (diagonal stripe)를 가진다. 마지막으로, 디스플레이 (250)는 CAP (262) 및 조직 강성도 (264) 측정을 포함한다. 일부 실시예에서, 강성도 및 CAP 측정이 정확하게 측정된다는 확신을 나타내는 IQR 또는 사분위간 결과 또는 STD 표준 편차와 같은, 측정에 대한 품질 메트릭이 디스플레이될 수도 있다.

[0106] 도 7a-e는 동일한 디바이스를 사용하는 113 명의 환자의 코호트에서 종래의 CAP (현재 CAP) 및 개시 CAP (개시된 CAP)의 성능을 보여준다. 도 4에 도시된 이미징 모드 및 강성도 측정 모드의 시퀀스는 113 명의 환자 각각에 적용되었다. 각 환자에 대해 열 (10) 개의 VCTE 측정을 수행하였다. 각 환자에 대해, 종래의 CAP (현재 CAP)는 강성도 측정 (즉, 도 4에서의 모드 202) 동안 획득된 초음파 신호로 측정되었으며, 이는 종래의 CAP 결정 방법에 대응된다. 개시 CAP (개시된 CAP)는 개시된 기술에 따라, 도 4에 도시된 이미징 모드 (200, 204) 동안 독점적으로 획득된 초음파 신호로 측정되었다. 환자를 두 방법으로 측정하고, 지방증을 평가하는 기준 방법과 CAP 결과를 비교하였다. 지방증은 조직학적 스코어링 (scoring) 시스템에 따라 병리학자에 의해 평가될 수 있다. 기술 분야에 공지된 바와 같이, 지방증은 지방 축적을 갖는 간세포의 수에 따라 정의된다: S0 (실험에 따라 < 5 또는 10%), S1 (5 또는 10-33%), S2 (34-66%), S3 (> 66%). 다음 공개물을 참조한다: "The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®" by M. Sasso et al., published in Clinical Research in Hepatology and Gastroenterology, 2012; "Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE™ Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes" by M. Sasso et al., published in Ultrasound in Medicine and Biology, 2010. 간 조직 검사가 침습적 절차이기 때문에, 간 지방 측정을 위한 기준 방법으로 MRI-PDFF를 사용했다. 이 방법은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 도 7a는 각 방법의 변동성의 비교를 도시한다. 종래의 CAP 변동성 (Current CAP)은 IQR (InterQuartile Range) 및 표준 편차 (sd) 둘 다에 의해 평가된다. 도 7a에서 알 수 있는 바와 같이, 개시된 CAP의 변동성은 종래의 CAP의 변동성보다 매우 우수하다. 다시 말해, 개시된 기술에 따라 얻어진 CAP 값은 질병의 진행 또는 퇴행을 모니터링하기에 보다 좋게 한 것이다. 그 결과, 기술된 기술은 환자의 간에서 지방증의 진단을 상당히 개선시킨다. 도 7b는 두 방법에 대해 3 명의 환자 그룹에서 CAP 측정의 분산을 보여준다. 그룹은 간 지방 함량 증가에 해당한다 (pdff<5%, 5<=pdff<10% 및 pdff>=10%). 각 박스의 너비는 각 그룹 (즉, pdff<5%, 5<=pdff<10% 및 pdff>=10%)에 속하는 환자 수를 나타낸다. 도 7b에서 알 수 있는 바와 같이, 종래의 방법 및 개시된 기술에 따른 방법에 따라 측정된 CAP 값은 간 지방 함량에 따라 증가하며, 이는 pdff 백분율의 증가에 대응한다. 이로써, CAP 값과 간 지방 함량 측정 사이에는 상관성이 좋다. 도 7c는 MRI-PDFF를 기준으로 사용하여 간 지방증 진단을

위한 ROC 곡선 (AUROC) 하의 구역을 5 % 초과 보여준다. 개시된 CAP (AUROC = 0.900)의 성능은 AUROC 측면에서 종래의 CAP (AUROC = 0.886)보다 우수하다. 다시 말해서, 개시된 기술에 따라 얻어진 CAP 값은 현재 CAP보다 병리 학자에 의해 얻은 것에 더 가까운 지방증 진단을 제공한다: 개시된 CAP를 측정하기 위한 개시된 방법의 임상 성능은 종래의 방법의 것보다 우수하다. 이 개선은 개시된 CAP의 변동성의 감소에 기인한다. 도 7d는 두 방법을 비교한 Bland-Altman 플롯을 보여준다. 종래의 CAP 방법과 개시된 CAP 방법 사이의 바이어스는 매우 낮다: 두 방법이 동일함을 나타내는 -1.3 dB/m. 도 7e는 113 명의 환자를 위해 종래의 방법 및 개시된 기술의 방법으로 얻어진 CAP 값의 산점도를 도시한다. 도 7e에서 알 수 있는 바와 같이, 통계적으로, 현재 CAP를 측정하는 종래의 방법과 개시된 CAP를 측정하는 개시된 기술에 따른 방법 사이에 매우 우수한 상관성이 발견되었다. 이로써, 개시된 CAP에 대한 평균값과 현재 CAP의 평균값은 동일하다. 그러나, 개시된 CAP의 변동성과 현재 CAP의 변동성은 상이하다.

[0107] 도 8a-b는 종래의 CAP 측정 방법 (도 8a)에 따라, 그리고 개시된 기술 (도 8b)에 따라 개시된 CAP를 측정하는 방법에 따라 얻어진 획득 초음파 라인의 공간 평균화를 개략적으로 도시한다. 도 8a-b는 초음파 신호를 방출하고 초음파 에코를 수신하는 프로브를 도시한다. 프로브는 FIBROSCAN® 시스템의 프로브일 수 있다. 프로브는 환자의 피부에 적용된다. 도 8a-b는 또한 초음파 라인 또는 에코 신호의 획득 동안 타겟 장기 (예를 들어, 간)의 다양한 위치를 도시한다. 간과 같은 장기의 변위는 호흡 운동으로 인해 통상적으로 수 센티미터이다. 호흡으로 인한 간 운동 속도는 통상적으로 초당 1 센티미터 정도이다.

[0108] 도 8a에서, 초음파 라인 또는 에코 신호는 강성도 측정 동안 획득된다. 상술된 바와 같이, 단일 강성도 측정 동안, 초음파 라인 또는 에코 신호는 80 ms의 기간 동안 6000 shots/s의 높은 프레임 속도로 획득된다. 측정 동안 장기 (예를 들어, 간)가 움직이기 때문에, 강성도 측정은 장기의 상이한 위치에서 수행된다. 이는 도 8a에 도시되며, 이 경우 각 라인은 초음파 라인 또는 에코 신호의 80ms 획득에 대응하는 강성도 측정을 개략적으로 나타낸다. 종래의 기술에 따라 측정된 CAP는 도 8a에 도시된 상이한 위치로부터만 캡처된 에코 신호로 수행되며, 이는 획득된 신호의 형편없는 공간 평균화를 초래한다.

[0109] 대조적으로, 도 8b에서, 초음파 샷은 50Hz 미만, 예를 들어 20 +/- 5 Hz와 같은 반복률로 방출된다. 상기에서 나타난 바와 같이, 이 낮은 반복률은 호흡 운동 속도와 비교하여 획득 시간의 차이로 인해 서로 비-상관되는 반사된 초음파 신호의 기록을 허용한다. 반복 주파수가 20Hz이면 초음파 신호는 50 ms마다 획득된다. 호흡 빈도는 통상적으로 분당 12-50 사이클이며, 이는 1.2-5.0 초로 변경된다. 50 ms에서, 변위는 2 mm일 것이고, 이는 초음파 신호를 비-상관시키기에 충분하다. 비-상관 초음파 신호를 사용하면 측정 오류를 줄이면서 측정의 신뢰성을 개선시킨다. 더욱이, 많은 수의 초음파 라인 (에코 신호)이 장기간 (적어도 5 초, 통상적으로 20 초)에 걸쳐 획득되기 때문에, 에코 신호 또는 초음파 라인은 도 8a에 도시된 것보다 더 큰 구역으로부터 수집되고, 이는 획득된 초음파 라인의 공간 평균을 상당히 개선시킨다.

[0110] 도 9는 개시된 기술의 일부 실시예에 따라 초음파 데이터로부터 CAP 측정을 계산하는 탄성영상 시스템 (1000)의 블록도이다. 탄성영상 시스템 (1000)은 일반적으로 프로브 (300), 메인 모듈 (400) 및 사용자 인터페이스 (500)를 포함한다. 일부 실시예에서, 프로브 (300)는 전단파 속도를 검출하고 초음파를 송신 및 수신하여 CAP 측정을 계산하기 위해 초음파 감쇠 값을 획득하는데 사용된다. 프로브 (300)는 초음파 변환기 (302), 진동기 (370) 및 메모리 (380)를 포함한다. 프로브 팁에서의 초음파 변환기 (302)는 예를 들어 단일 요소 변환기이지만, 1, 1.5 또는 2-차원 어레이일 수도 있다. 메인 모듈 (400)은 프로세서 (401), 제어기 (402), 메모리 (403), 진동 제어기 (404), 초음파 신호를 교대로 송신 및 수신하기 위한 스위치 (405), 초음파 송신기 모듈 (406) 및 초음파 수신기 모듈 (407)을 포함한다. 프로세서 (401)는 메모리 (403)에 저장된 기계 실행 가능한 명령어를 실행하여 제어기 (402)로 하여금 강성도 측정 동안에 전단파를 방출하기 위해 진동 제어기 (404)를 제어하고 초음파 신호를 방출하기 위해 초음파 송신기 모듈 (406)을 제어하며 그리고 시스템 (1000)의 동작 동안에 에코 신호를 수신하기 위해 초음파 수신기 모듈 (407)을 제어하도록, 지시하기 위해 구성된다. 변환기 (302)에 의해 수신된 초음파 신호는 초음파 수신기 모듈 (407)에 의해 프로세싱되고, 이 경우에 이들은 필터링, 디지털화되어 메모리 (403)에 저장된다. 초음파 송신기 모듈 (406)은 이미징을 위해 그리고 감쇠 데이터를 수집하기 위해 조직으로 초음파 샷을 전달하는데 사용된다. 프로그래밍된 프로세서 (401)는 수신된 신호를 분석하여 초음파 감쇠 데이터의 히스토그램으로부터 CAP 측정을 계산한다. 모듈 (401, 402, 404, 405, 406 및 407)은 상이한 회로로 형성될 수 있다.

[0111] 동일한 프로브가 탄성영상에 사용되는 경우, 프로브 (300)는 또한 변환기 팁의 물리적 움직임을 발생시켜 조직에서 전단파를 생성하기 위해서 프로브 팁에 결합된 보이스 코일을 갖는 음향 스피커와 유사한 전자기 액추에이터 (370) (진동기)를 포함한다. 도 9에 도시된 실시예에서, 프로브는 VCTE 및 CAP 측정 둘 다에 사용된다.

그러나, 일부 실시예에서, 프로브는 CAP 측정 계산에 사용하기 위한 초음파 신호만을 송신 및 수신하도록 구성될 수 있다. 이 경우, 프로브는 전자기 액추에이터를 포함하지 않을 수 있다.

[0112] 또 다른 실시예에서, 초음파 시스템은 VCTE 측정을 수행하도록 구성되지 않고 CAP 측정을 수행하도록 구성된 시스템일 수 있다. 이 실시예의 초음파 시스템은 도 9의 것과 유사하지만 진동기 (370) 및 진동 제어기 (404)가 없다. 이러한 실시예에서, 초음파 시스템은 초음파 변환기를 가진 프로브, 메인 모듈 및 사용자 인터페이스를 포함할 수 있다. 도 9에서와 같이, 메인 모듈은 프로세서, 제어기, 메모리, 초음파 신호를 교대로 송신 및 수신하기 위한 스위치, 초음파 송신기 모듈 및 초음파 수신기 모듈을 포함할 수 있다. 프로세서는 메모리에 저장된 기계 실행 가능한 명령어를 실행하여 제어기로 하여금 초음파 신호를 방출하기 위한 초음파 송신기 모듈을 제어하고 시스템의 동작 동안에 에코 신호를 수신하기 위해 초음파 수신기 모듈을 제어하도록 지시하기 위해 구성된다. 변환기에 의해 수신된 초음파 신호는 초음파 수신기 모듈에 의해 프로세싱되고, 이 경우에 이들은 필터링, 디지털화 및 메모리에 저장된다. 초음파 송신기 모듈은 조직으로 초음파 샷을 전달하고 감쇠 데이터를 수집하기 위해 사용된다. 프로그래밍된 프로세서는 수신된 신호를 분석하여 초음파 감쇠 데이터의 히스토그램으로부터 CAP 측정을 계산한다. 메모리에 저장된 기계 실행 가능한 명령어는 실시예에서 100 Hz 미만, 예를 들어 50 Hz, 예를 들어 20 +/- 5 Hz와 같은 반복률로 초음파 신호를 방출하기 위해 초음파 송신기 모듈을 제어하도록 특별히 설계된다. 상기에서 나타난 바와 같이, 이 낮은 반복률은 호흡 운동 속도와 비교하여 획득 시간의 차이로 인해 서로 비-상관되는 반사된 초음파 신호의 기록을 허용한다. 더욱이, 메모리에 저장된 기계 실행 가능한 명령어는 강성도 측정 동안 (즉, 약 80ms) 사용되는 것보다 훨씬 더 긴 기간 동안 에코 신호 또는 수신된 초음파 라인을 획득하도록 초음파 수신기 모듈을 제어하도록 특별히 설계된다. 이는 획득된 데이터의 공간 평균화를 개선시킨다. 일 실시예에서, 기간은 적어도 5 초, 일 실시예에서 적어도 10 초, 또 다른 실시예에서 적어도 20 초로 설정된다. 예를 들어, 일 실시예에서, CAP 측정은 적어도 30 초, 또는 적어도 45 초, 또는 적어도 1mn, 그리고 최대 1 분 이상, 예를 들어, 최대 5 분, 예를 들어 최대 4 분, 예를 들어 최대 3 분, 예를 들어 최대 2 분, 예를 들어 최대 1 분인 기간에 걸쳐 획득된 에코 신호를 사용하여 수행될 수 있다.

[0113] 기술된 바와 같이, 개시된 기술의 초음파 시스템은 사용자가 VCTE 검사를 수행하도록 하기 전에 조직을 이미징하고 있을 시에 CAP 측정을 계산하는데 사용된 감쇠 데이터를 수집하도록 되어 있음을 알 수 있다. 수신된 초음파 데이터 및 감쇠 측정은 CAP 값을 계산하는데 사용되는 측정 그룹에 포함되기 전에 하나 이상의 품질 테스트를 거친다.

[0114] 일 구현에 따르면, 계산 단계 (CALC)는 유효 축적 초음파 감쇠 값을 나타내는 히스토그램을 사용하여 수행된다. 이 경우 히스토그램은 하나 이상의 종-형상 곡선을 사용하여 자동으로 조정된다.

[0115] 일 구현에 따르면, 조정은 가우스 타입의 수학 함수를 사용하여 이루어진다. 다시 말해, 계산 단계는 유효 축적 값의 히스토그램을 형성하는 하나 이상의 가우스 곡선을 검출하는 단계를 포함한다. 그 후 각각의 가우스 곡선의 중심은 특징화될 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 나타내는 값에 대응한다.

[0116] 유리하게는, 히스토그램을 포함하는 여러 종-형상 곡선의 자동 검출은 점탄성 매체의 상이한 영역이 검출되게 할 수 한다. 다시 말해, 개시된 기술에 따른 방법은 상이한 속성을 갖는 점탄성 매체의 영역이 식별되게 할 수 있다.

[0117] 일부 실시예에서, 개시된 기술에 따른 방법은 또한 초음파 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값을 디스플레이하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수가 미리 결정된 최소 임계치보다 높은 경우에만 디스플레이 단계가 구현된다.

[0118] 유리하게, 많은 수의 유효 축적 초음파 감쇠 값을 사용하면 데이터의 통계적 분석이 수행될 수 있고 초음파 파라미터를 측정할 시에 체계적인 오류의 위험이 최소화될 수 있다.

[0119] 일 구현에 따르면, 여러 가우스 곡선이 검출되는 경우, 가장 대표적인 값만이 디스플레이된다. 이 경우, 가장 대표적인 값은 예를 들어 검출된 다양한 가우스 곡선의 속성에 기초하여 상기 방법에 의해 자동으로 선택된다.

[0120] 일 구현에 따르면, 가장 대표적인 값은 검사 중에 가장 오랜 시간 동안 고주파 처리된 (insonified) 점탄성 매체의 영역에 대응한다. 일 실시예에서, 이 값은 실시간으로, 즉 오퍼레이터가 제 1/이미징 모드에서 개시된 시스템을 동작시키는 동안 획득될 수 있다. 대안적으로, 이 값은 오퍼레이터가 시험을 중지할 때 얻어질 수 있다. 여전히 또 다른 실시예에서, 시험이 자동으로 중단될 때 상기 값이 얻어진다.

[0121] 일 구현에 따르면, 초음파 파라미터를 나타내는 값과 연관된 측정 오류는 초음파 감쇠 값의 히스토그램에 맞는

가우스의 표준 편차로부터 결정된다.

[0122] 초음파 파라미터의 값이 적은 수의 초음파 감쇠 값으로부터 계산되면, 계산의 정확도가 감소된다는 것을 주목하는 것이 중요하다. 이 경우, 유효 축적 감쇠 값은 평균값에 관한 불확실성이 보다 큰 비대칭 곡선을 따라 분포된다.

[0123] 일 구현에 따르면, 유효 축적 초음파 감쇠 값의 미리 결정된 최소 임계치는 400 개의 유효 초음파 샷과 동일하다.

[0124] 초음파 감쇠 파라미터의 계산된 값 및 이 값과 연관된 측정 오류는 디스플레이 단계 동안 오퍼레이터에게 전달될 수 있다. 예를 들어, 이들 값은 스크린이나 표시자 상에 디스플레이된다.

[0125] 유익하게도, 오퍼레이터는 유효 초음파 샷의 수의 변화를 실시간으로 체크하고, 필요한 경우 검사의 지속 기간을 감소시키거나 그 품질을 개선시키기 위해 프로브의 위치 선정을 교정할 수 있다.

[0126] 일 구현에 따르면, 개시된 기술에 따른 방법은 또한 초음파 파라미터의 측정 깊이를 결정하는 단계를 포함한다.

[0127] 일 구현에 따르면, 측정 깊이는 한 시퀀스의 초음파 샷에서 초음파를 방출하는 단계 이전에 결정된다. 이 경우 오퍼레이터는 관심 영역의 사전-위치를 구현할 수 있다. 일 구현에 따르면, 측정 깊이는 초음파 파라미터의 측정의 전체 지속 기간 동안 일정하게 유지된다.

[0128] 일 구현에 따르면, 초음파 감쇠 값은 1 개 초과, 그 예로 상이한 3 개의 깊이 범위에 대해 측정 및 축적된다. 3 개의 깊이 범위는 5 ㎜ 또는 ¼ 인치만큼과 같은 양으로 엇갈릴 수 있다. 이 경우, 유효 축적 감쇠 값을 나타내는 게이지만 디스플레이된다. 검사의 종료 시에 오퍼레이터는 사용될 깊이 범위를 선택한다. 예를 들어, 깊이 범위는 특징화될 매체의 외벽과 초음파 프로브 사이의 거리에 의존할 수 있다. 예를 들어, 특징화될 매체가 인간 또는 동물 간인 경우, 사용되는 깊이 범위는 초음파 프로브와 간 캡슐 사이의 거리에 기초하여 선택된다.

[0129] 일 구현에 따르면, 개시된 기술에 따른 방법은 측정 깊이의 디스플레이 단계를 포함한다. 측정 깊이 및 유효 초음파 신호 수를 동시에 디스플레이할 수 있다.

[0130] 대안적으로, 초음파 파라미터는 3 개의 상이한 범위의 깊이에서 측정될 수 있다. 검사가 종료될 시에, 특징화될 점탄성 매체의 외벽과 초음파 프로브 사이의 거리에 기초하여 단일 깊이가 사용될 것이다.

[0131] 계산 단계 동안, 히스토그램은 가우스 곡선을 사용하여 조정되며, 이는 초음파 파라미터를 나타내는 값이 계산되게 할 수 있다. 히스토그램을 조정하기 위해 가우스 곡선이 자동으로 검출된다. 가우스 곡선의 중심과 그의 표준 편차 각각은 초음파 감쇠 및 연관된 측정 오류를 나타내는 값에 해당한다.

[0132] 유리하게, 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수가 미리 결정된 최소 임계치보다 높은 경우에만 계산 단계의 결과가 디스플레이된다. 일 구현에 따르면, 유효 축적 초음파 감쇠 값의 최소 수는 400이다.

[0133] 일 구현에 따르면, 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수가 미리 결정된 임계치, 예를 들어 400에 도달할 때 검사는 자동으로 중지된다.

[0134] 일 구현에 따르면, 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수는 표시자로 실시간으로 나타난다. 히스토그램 조정 결과는 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수가 최소 임계치보다 높은 경우에만 디스플레이된다.

[0135] 일 구현에 따르면, 게이지는 또한 유효 초음파 감쇠 값에 대한 권장된 임계치를 디스플레이할 수 있다.

[0136] 상기에서 나타난 바와 같이, 일부 실시예에서, 획득된 감쇠 값으로부터 생성된 히스토그램은 점탄성 매체의 둘 이상의 상이한 영역에 대응하는 둘 이상의 상이한 피크를 포함한다.

[0137] CAP 측정을 계산하는 단계 동안, 2 개의 영역의 존재가 자동으로 검출되고 히스토그램은 예를 들어 2 개의 가우스 곡선에 대한 적응된 예상 최대 알고리즘을 사용하여 조정된다. 각각의 가우스 곡선은 점탄성 매체의 영역에 대응하며, 이 경우 두 영역은 두 개의 상이한 초음파 파라미터 값에 의해 특징이 지워진다.

[0138] 유리하게도, 개시된 기술에 따른 방법은 여러 영역을 갖는 불균일 한 점탄성 매체가 특징화되게 할 수 있으며, 이 경우 각 영역은 주어진 대표 초음파 감쇠 값에 의해 특징화된다.

[0139] 부가적으로, 상기 방법은 불균일한 점탄성 매체의 가장 대표적인 영역이 미리 결정된 기준에 따라 자동으로 검출되게 할 수 있다. 예를 들어, 방법은 최대 장기간 동안 스윕핑된 (swept) 영역에 대응하는 히스토그램의 일

부를 자동으로 선택하는 단계를 포함한다. 이 경우에 측정 오류는 가우스 곡선 값의 표준 편차로 계산된다.

[0140] 유리하게도, 개시된 기술에 따른 방법은 측정 방법의 신뢰성을 증가시키면서 초음파 감쇠 파라미터의 값과 연관된 측정 오류가 감소되게 할 수 있다.

[0141] 개시된 기술의 또 다른 양태는 상기 방법을 구현하기 위한 디바이스이다.

[0142] 일 구현에 따르면, 본 발명에 따른 디바이스는 다음을 포함한다:

[0143] 한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 특징화될 매체에 의해 반사된 초음파 신호의 기록하기 위한 초음파 변환기를 포함하는 초음파 프로브;

[0144] 유효 감쇠 값의 자동 축적을 위해 구성된 디지털 신호 프로세서 또는 프로그래밍된 프로세서와 같은 수단; 및

[0145] 유효 축적 감쇠 값을 사용하여, 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값을 계산하기 위해 구성된 디지털 신호 프로세서 또는 프로그래밍된 프로세서와 같은 수단.

[0146] 초음파 프로브는 하나 이상의 초음파 변환기를 포함할 수 있다. 초음파 프로브는 상기 시퀀스의 초음파 샷의 방출을 허용한다.

[0147] 일 구현에 따르면, 초음파 프로브는 직경이 4 내지 12 ㎜인 단일 초음파 변환기 또는 단일-요소 초음파 변환기를 포함한다.

[0148] 일 구현에 따르면, 초음파 샷의 반복률은 감쇠 값 획득 동안 10Hz 내지 50Hz이다.

[0149] 일 구현에 따르면, 초음파 샷의 중심 주파수는 1 MHz 내지 10 MHz이다.

[0150] 일 구현에 따르면, 디스플레이 수단은 파라미터를 수정하거나 측정을 활성화하기 위한 명령어를 수신하도록 설계된 터치스크린을 갖는 비디오 디스플레이를 포함한다. 다른 실시예에서, 디스플레이는 유선 또는 무선 통신 링크에 의해 시스템에 연결되어 초음파 샷으로부터 생성된 데이터를 디스플레이하는 원격 디바이스 (랩탑, iPad, 스마트 폰)일 수 있다.

[0151] 일부 실시예에서, 초음파 파라미터를 나타내는 값은 양호 또는 유효한 초음파 감쇠 값의 수가 미리 결정된 최소 임계치보다 높은 경우에만 디스플레이된다.

[0152] 일 구현에 따르면, 디스플레이 수단은 유효한 초음파 샷의 수를 나타내는 표시자를 디스플레이하도록 설계된다.

[0153] 일 구현에 따르면, 표시자는 미리 결정된 임계치와 비교하여 유효한 초음파 샷의 수를 실시간으로 디스플레이하는 게이지 형태로 생성된다.

[0154] 일 구현에 따르면, 게이지 형태의 표시자는 유효 초음파 감쇠 값의 권장된 임계치를 디스플레이한다.

[0155] 일 구현에 따르면, 초음파 프로브는 과도 (transient) 탄성영상용 프로브이다.

[0156] 프로세서는 축적된 값의 히스토그램을 분석하도록 프로그래밍 또는 구성되며, 그리고 파라미터는 분석된 신호가 서로 비-상관되어 측정의 신뢰성을 증가시키는 경우에만 추정된다. 많은 수의 양호한 초음파 에코 신호의 자동 분석을 사용하여, 본 기술에 따른 방법은 또한 특징화될 점탄성 매체를 나타내는 영역이 선택되게 할 수 있다.

[0157] 일부 실시예에서, 개시된 기술의 양태는 다음 단계를 포함하여 특징 화될 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 측정하는 방법이다:

[0158] 초음파 변환기를 사용하여 한 시퀀스의 초음파 샷을 방출하고 특징화될 매체에 의해 반사된 초음파 신호를 기록하는 단계;

[0159] 유효 초음파 감쇠 값을 자동으로 축적하는 단계, 이 경우 유효 초음파 감쇠 값은 기록된 반사된 초음파 신호로부터 얻어짐; 및

[0160] 유효 축적 초음파 감쇠 값을 사용하여, 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값을 계산하는 단계.

[0161] "초음파 샷" 표현은 특징화될 매체에서 초음파 펄스의 방출을 의미하는 것으로 이해된다. 일 구현에 따르면, 특징화될 점탄성 매체는 인간 또는 동물 간이다.

[0162] "반사된 초음파 신호의 기록" 표현은 분석된 매체의 정의된 깊이 범위에 존재하는 반사 입자에 의해 발생된 에코의 즉각적인 기록을 의미하는 것으로 이해된다.

[0163] 본 발명에 따른 방법에 의해 측정된 초음파 파라미터의 예는 초음파 감쇠 파라미터이다.

[0164] "초음파 감쇠" 표현은 초음파 감쇠: 광대역 초음파 감쇠 (Broadband Ultrasound Attenuation; BUA, 단위 dB/cm/MHz), 특정 주파수에서 측정된 감쇠 (단위 dB/cm), 제어된 감쇠 파라미터 (Controlled Attenuation Parameter; CAP) 등을 반영하는 임의의 파라미터를 의미하는 것으로 이해된다:

[0165] "유효 초음파 감쇠 값" 표현은 양호한 품질 기준을 갖는 초음파 감쇠 값을 의미하는 것으로 이해된다. 비-유효 초음파 감쇠 값의 예는 음의 초음파 감쇠 값 또는 예상 범위를 벗어난 감쇠 값이다. 비-유효 초음파 감쇠 값의 예는 혈관으로부터 특징을 나타내는 초음파 신호로부터 얻어진 초음파 감쇠 값이다. 예를 들어, 초음파 신호의 유효성 기준은 출원인이 개발한 "Liver Targeting Tool" 또는 LTT 도구로 제공된다 (또한, 문헌 "Influence of heterogeneities on ultrasound attenuation for liver steatosis evaluation (CAP™): relevance of a liver guidance tool Ultrasonics Symposium (IUS), 2013 IEEE International"을 참조).

[0166] 일부 실시예에서, "유효 초음파 감쇠 값 축적" 표현은 유효 초음파 감쇠 값의 기록을 의미하는 것으로 이해된다. 일 구현에 따르면, 이들 값의 축적은 유효 초음파 감쇠 값의 히스토그램으로 나타난다.

[0167] 일부 실시예에서, "초음파 파라미터를 나타내는 값" 표현은 고주파 처리된 점탄성 매체를 나타내는 값을 의미하는 것으로 이해된다.

[0168] 예를 들어, 방법에 의해 측정된 초음파 파라미터가 초음파 감쇠 파라미터인 경우, 대표 값은 유효 축적 초음파 감쇠 값을 사용하여 계산된 초음파 감쇠 파라미터의 값이다. 일 구현에 따르면, 초음파 파라미터를 가장 대표하는 값은 검사 중에 가장 오랜 시간 동안 고주파 처리된 매체의 영역 또는 유효 감쇠 값의 수가 가장 높은 영역과 연관된 값이다. 대안적으로, 초음파 파라미터를 가장 대표하는 값은 가장 큰 수의 양호한 감쇠 값이 기록되는 매체의 영역과 연관된 값이다.

[0169] 일 구현에 따르면, 본 기술에 따른 방법은 초음파 감쇠 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값을 디스플레이하는 단계를 포함하고, 이 경우 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수가 미리 결정된 최소 임계치보다 높은 경우에만 디스플레이가 이루어진다. 예를 들어, 초음파 감쇠 파라미터의 값은 유효한 기록된 초음파 신호의 수가 100보다 큰 경우, 200보다 크고, 그 예로 400 이상인 경우에만 디스플레이된다.

[0170] 일 구현에 따르면, 초음파 샷은 50Hz 미만, 예를 들어 20 +/- 5Hz의 반복률로 방출된다. 점탄성 매체가 인간 또는 동물 장기일 때, 초음파 샷의 반복률과 호흡 빈도 사이의 차이는 서로 관련하여 비-상관되는 초음파 신호가 기록되게 할 수 있다.

[0171] 유리하게는, 서로 관련하여 비-상관된 많은 수의 유효 감쇠 값을 가짐은 이들 값이, 고주파 처리된 매체를 나타내는 가능성을 개선시킨다.

[0172] 유리하게는, 축적된 유효 초음파 감쇠 값의 통계적 분석은 초음파 파라미터를 측정하는 방법의 신뢰성 및 재현성이 개선되게 할 수 있다.

[0173] 일 구현에 따르면, 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값의 계산 단계는 유효 축적 초음파 감쇠 값을 나타내는 히스토그램을 사용하여 이루어진다.

[0174] 서로 관련하여 비-상관된 많은 수의 초음파 감쇠 값이 존재한다는 사실로 인해, 히스토그램은 가우스 곡선과 같은 하나 이상의 종-형상 곡선에 의해 기술될 수 있다.

[0175] 일 구현에 따르면, 가우스 타입의 하나 이상의 수학적 함수를 사용하여 유효 축적 초음파 감쇠 값의 히스토그램을 조정할 수 있다. 이 경우, 각 가우스 곡선의 최대치는 고주파 처리된 점탄성 매체의 영역을 나타내는 감쇠 값에 해당한다.

[0176] 일 구현에 따르면, 초음파 감쇠 파라미터를 나타내는 값과 연관된 측정 오류는 유효 초음파 감쇠 값에 적합한 가우스의 표준 편차로서 계산된다.

[0177] 유리하게도, 많은 수의 값으로 인해, 표준 편차의 통계적 대표성이 중요하고, 초음파 파라미터의 값과 연관된 측정 오류가 정확하게 추정되게 할 수 있다.

[0178] 유리하게, 개시된 기술에 따른 방법은 점탄성 매체 내의 상이한 영역의 존재가 자동으로 검출되게 할 수 있고,

이 경우 각각의 영역은 유효 축적 초음파 감쇠 값의 히스토그램의 일 부분을 기술하는 종-형상 곡선에 대응한다. 다시 말해, 단일 종-형상의 곡선으로 기술된 히스토그램은 완전히 균일한 매체에 해당한다.

[0179] 유리하게는, 개시된 기술에 따른 방법은 초음파 감쇠 파라미터의 여러 값이 측정되게 할 수 있으며, 이 경우에 각각의 값은 고주파 처리된 매체의 상이한 구역을 나타낸다. 다시 말해, 본 기술에 따른 방법은 초음파 파라미터의 상이한 값에 의해 특징지어지는 구역에 대하여 초음파 파라미터의 값에 의해 특징지어지는 구역이 선택되게 할 수 있다.

[0180] 일 구현에 따르면, 유효 축적 초음파 감쇠 값을 나타내는 히스토그램이 상이한 영역에 대응하는 여러 종-형상 곡선에 의해 기술될 때, 본 발명에 따른 방법은 또한 고주파 처리된 매체를 가장 잘 나타내는 초음파 파라미터의 값을 자동으로 선택하는 단계를 포함한다. 본 기술에 따른 초음파 파라미터 측정 방법은 또한 개별적으로 고려되거나, 또는 기술적으로 가능한 모든 조합으로, 아래의 특징 중 하나 이상을 가질 수 있다:

[0181] 개시된 기술에 따른 방법은 또한 점탄성 매체의 초음파 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값을 디스플레이하는 단계를 포함하고, 이 경우 디스플레이의 단계는 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수가 미리 결정된 최소 임계치보다 큰 경우에만 구현된다.

[0182] 일부 실시예에서, 본 기술에 따른 방법은 또한 유효 축적 초음파 감쇠 값의 수 (또는 유사한 수)를 나타내는 게이지를 디스플레이하는 단계를 포함한다. 게이지는 유효 축적 값의 미리 결정된 최소 임계치의 표시자 및/또는 유효 축적 값의 미리 결정된 권장 임계치의 표시자를 포함한다. 일부 실시예에서, 초음파 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값은 유효 축적 초음파 감쇠 값을 나타내는 히스토그램으로부터 계산된다. 일부 실시예에서, 초음파 파라미터를 나타내는 하나 이상의 값이 계산되고 유효 축적 초음파 감쇠 값을 나타내는 히스토그램을 사용하여 자동 조정이 이루어진다. 자동 조정은 가우스 타입의 하나 이상의 수학 함수를 사용하여 이루어진다. 일부 실시예에서, 초음파 파라미터는 초음파 감쇠 파라미터이다.

[0183] 일부 실시예에서, 초음파 감쇠 파라미터는 여러 상이한 깊이에서 계산되고, 본 기술에 따른 방법은 특징화될 매체를 가장 잘 나타내는 깊이를 선택하는 단계 (또는 사용자가 깊이를 선택하도록 하는 단계)를 포함한다. 일부 실시예에서, 방법은 또한 초음파 파라미터의 측정 깊이를 디스플레이하는 단계를 포함한다. 초음파 샷의 시퀀스는 50 Hz 미만, 예를 들어 20 +/- 5 Hz 이하의 방출 속도로 방출된다.

[0184] 본 명세서에 기술된 주제 및 동작 (예를 들어, 도 8의 블록 (400)의 요소)의 실시예는 본 명세서 및 이들의 구조적 등가물에 개시된 구조를 포함하여 디지털 전자 회로, 또는 컴퓨터 소프트웨어, 펌웨어 또는 하드웨어, 또는 그들 중 하나 이상의 조합으로 구현될 수 있다. 본 명세서에 기술된 주제의 실시예는 하나 이상의 컴퓨터 프로그램, 즉 데이터 프로세싱 장치에 의해 실행되거나 데이터 프로세싱 장치의 동작을 제어하기 위해 컴퓨터 저장 매체 상에 인코딩된 컴퓨터 프로그램 명령어의 하나 이상의 모듈로서 구현될 수 있다.

[0185] 컴퓨터 저장 매체는 컴퓨터-판독 가능 저장 디바이스, 컴퓨터-판독 가능 저장 기판, 랜덤 또는 직렬 액세스 메모리 어레이 또는 디바이스, 또는 이들 중 하나 이상의 조합일 수 있거나 이들에 포함될 수 있다. 게다가, 컴퓨터 저장 매체는 전파된 신호가 아니지만, 컴퓨터 저장 매체는 인위적으로 발생 전파된 신호로 인코딩된 컴퓨터 프로그램 명령어의 소스 또는 목적지일 수 있다. 컴퓨터 저장 매체는 또한 하나 이상의 별도의 물리적 구성요소 또는 매체 (예를 들어, 다수의 CD, 디스크 또는 다른 저장 디바이스)일 수 있거나 이들에 포함될 수 있다. 본 명세서에서 기술되는 동작은 하나 이상의 컴퓨터-판독 가능 저장 디바이스 상에 저장되거나 다른 소스로부터 수신된 데이터에 대해 데이터 프로세싱 디바이스에 의해 수행되는 동작으로서 구현될 수 있다.

[0186] "프로그래밍된 프로세서" 용어는 예로서 프로그래머블 프로세서, 디지털 신호 프로세서 (DSP), 컴퓨터, 시스템 온 칩 또는 전술한 것들 중 다수의 것 또는 조합을 포함하여 데이터를 프로세싱하는 모든 종류의 장치, 디바이스 및 기계를 포함한다. 장치는 특수 목적용 로직 회로, 예를 들어 FPGA (필드 프로그래머블 게이트 어레이) 또는 ASIC (애플리케이션 특정 집적 회로)을 포함할 수 있다.

[0187] 컴퓨터 프로그램 (프로그램, 소프트웨어, 소프트웨어 애플리케이션, 스크립트 또는 코드라고도 함)은 컴파일 또는 해석된 언어, 선언적 또는 절차적 언어를 포함하여 임의의 형태의 프로그래밍 언어로 작성될 수 있으며, 독립형 프로그램 또는 모듈, 컴포넌트, 서브루틴, 객체 또는 컴퓨팅 환경에서 사용하기에 적합한 다른 유닛으로 포함된 임의의 형태에 배치될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 파일 시스템에서의 파일에 해당할 수 있지만 반드시 그런 것은 아니다. 프로그램은 다른 프로그램 또는 데이터 (예를 들어, 마크업 언어 문헌에 저장된 하나 이상의 스크립트)를 보유하는 파일의 일 부분에, 해당 프로그램 전용의 단일 파일에, 또는 다중 조정 파일 (예를 들어, 하나 이상의 모듈, 하위 프로그램 또는 코드의 일 부분를 저장하는 파일)에 저장될 수 있다. 컴퓨터

프로그램은 하나의 컴퓨터 또는 한 사이트에 위치하거나 다수의 사이트에 분산되고 통신 네트워크로 상호 연결된 다수의 컴퓨터상에서 실행되도록 배치될 수 있다.

[0188] 본 명세서에 기술된 프로세스 및 논리 흐름은 입력 데이터를 동작시키고 출력을 발생시킴으로써 작동을 수행하기 위해 하나 이상의 컴퓨터 프로그램을 실행하는 하나 이상의 프로그래머블 프로세서에 의해 수행될 수 있다. 프로세스 및 로직 흐름은 또한 특수 목적용 로직 회로, 예를 들어 FPGA (필드 프로그래머블 게이트 어레이) 또는 ASIC (애플리케이션 특정 집적 회로)에 의해 수행될 수 있고, 장치 역시 상기 특수 목적용 로직 회로로서 구현될 수 있다.

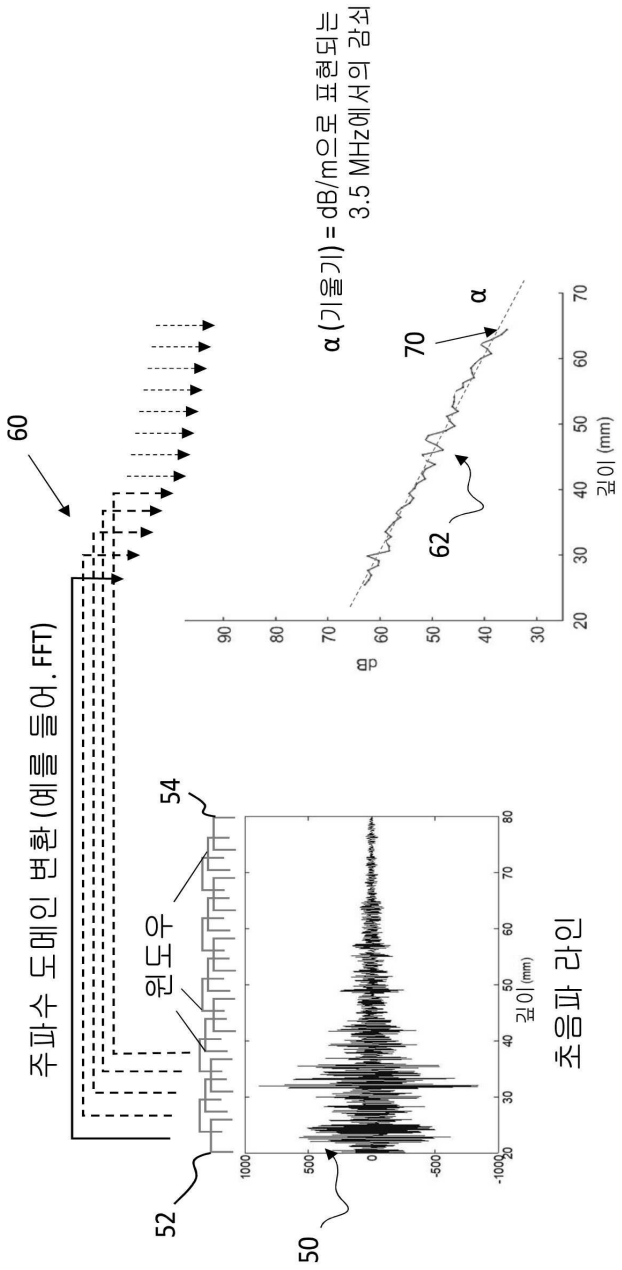
[0189] 컴퓨터 프로그램의 실행에 적합한 프로세서는 예로서 범용 마이크로프로세서 및 특수 목적용 마이크로프로세서 둘 다, 그리고 임의의 종류의 디지털 컴퓨터의 임의의 하나 이상의 프로세서를 포함한다. 일반적으로, 프로세서는 판독 전용 메모리 또는 랜덤-액세스 메모리 또는 둘 다로부터 명령 및 데이터를 수신할 것이다. 컴퓨터의 필수 요소는 명령어 및 데이터를 저장하기 위한 하나 이상의 메모리 디바이스 및 명령어에 따라 작동을 수행하기 위한 프로세서이다. 일반적으로, 컴퓨터는 또한, 데이터, 예를 들어 자기, 자기 광 디스크 또는 광 디스크를 저장하기 위한 하나 이상의 대용량 저장 디바이스를 포함할 것이거나, 또는 상기 저장 디바이스로부터 데이터를 수신하거나 데이터를 전송하기 위해 또는 그 둘 다를 수행하기 위해 동작적으로 결합될 것이다. 그러나, 컴퓨터는 그러한 디바이스를 필요로 하지 않는다. 컴퓨터 프로그램 명령어 및 데이터를 저장하기에 적합한 디바이스는 예로서 반도체 메모리 디바이스, 예를 들어 EPROM, EEPROM 및 플래시 메모리 디바이스; 자기 디스크, 예를 들어 내부 하드 디스크 또는 이동식 디스크; 광 자기 디스크; 및 CD ROM 및 DVD-ROM 디스크를 포함하는 모든 형태의 비-휘발성 메모리, 매체 및 메모리 디바이스를 포함한다. 프로세서 및 메모리는 특수 목적 논리 회로에 의해 보완되거나 통합될 수 있다.

[0190] 사용자와의 상호 작용을 제공하기 위해, 본 명세서에 기술된 주제의 실시예는 사용자에게 정보를 디스플레이하기 위해, 그리고 사용자가 컴퓨터에 입력을 제공할 수 있는 키보드 및 포인팅 디바이스, 예를 들어 마우스 또는 트랙볼을 디스플레이하기 위해 디스플레이 디바이스, 예를 들어, an LCD (액정 디스플레이), LED (발광 다이오드), 또는 OLED (유기 발광 다이오드) 모니터를 가진 컴퓨터 상에서 구현될 수 있다. 일부 구현에서, 터치 스크린은 정보를 디스플레이하고 사용자로부터 입력을 수신하기 위해 사용될 수 있다. 사용자와의 상호 작용을 제공하기 위해 다른 종류의 디바이스가 사용될 수도 있다; 예를 들어, 사용자에게 제공되는 피드백은 임의의 형태의 감각 피드백, 예를 들어 시각적 피드백, 청각 피드백 또는 촉각 피드백일 수 있으며; 사용자로부터의 입력은 음향, 음성 또는 촉각 입력을 포함하는 임의의 형태로 수신될 수 있다.

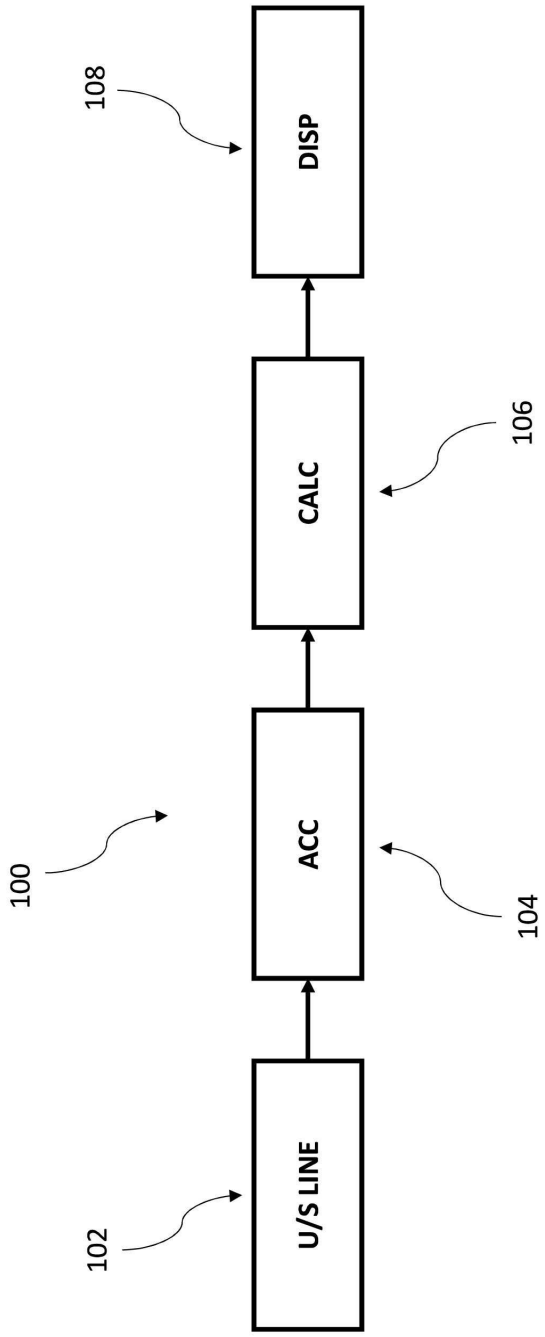
[0191] 전술한 내용으로부터, 본 발명의 특정 실시예가 예시의 목적으로 여기에서 기술되었지만, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 인식할 것이다.

도면

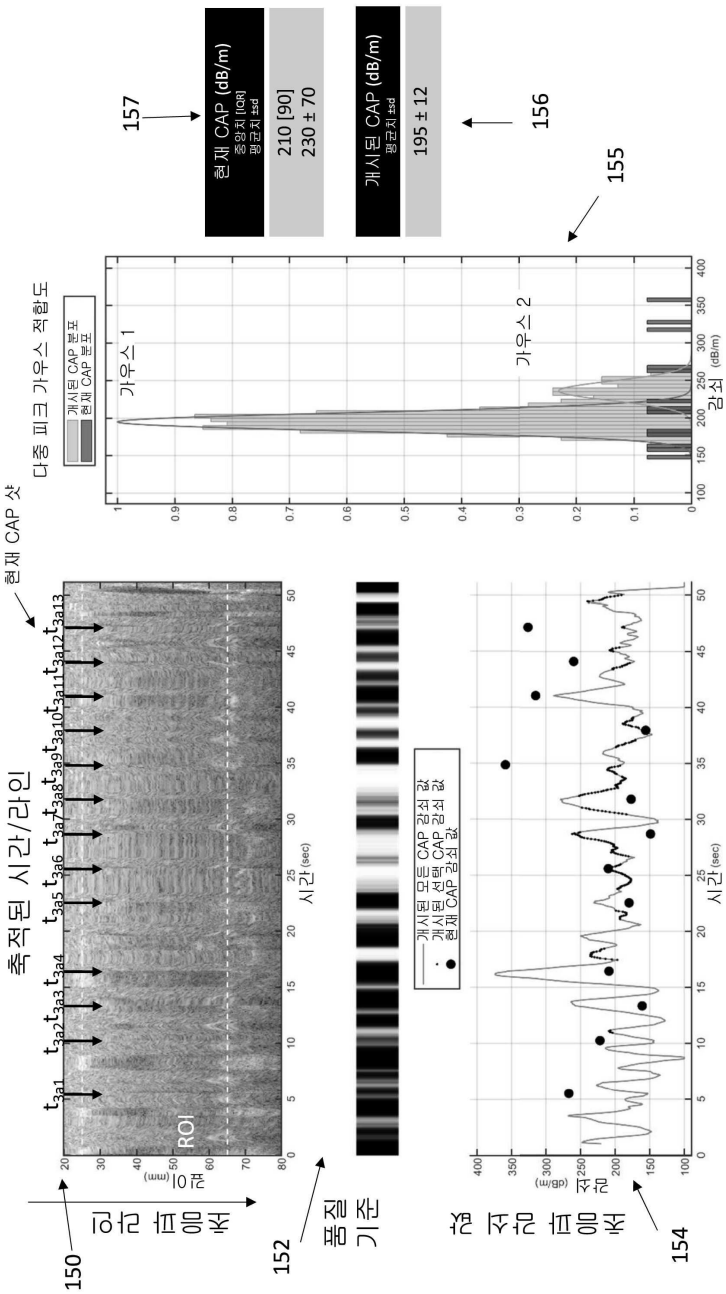
도면1


60
주파수 도메인 변환 (예를 들어, FFT)
윈도우
54
52
50
초음파 라인
깊이 (mm)
α (기울기) = dB/m으로 표현되는
3.5 MHz에서의 감쇠
70
α
62
dB
깊이 (mm)

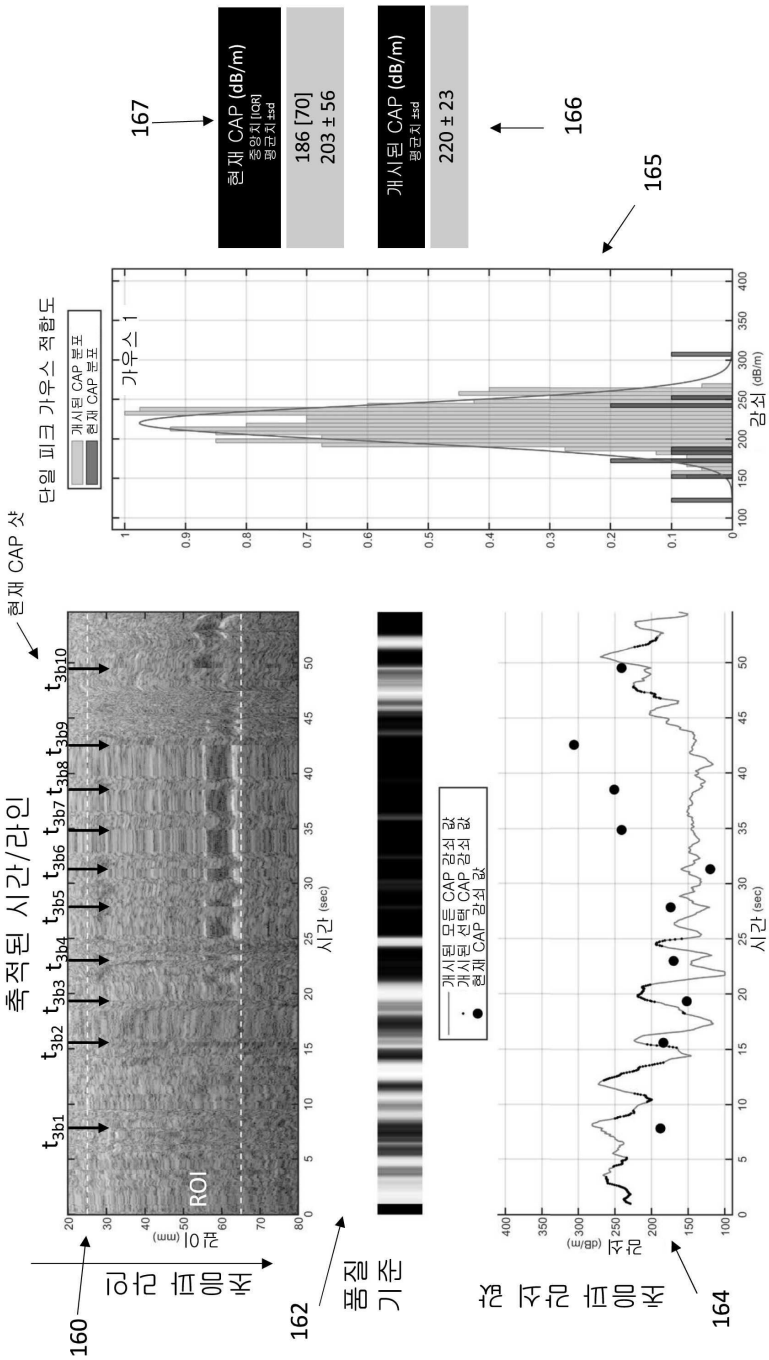
도면2



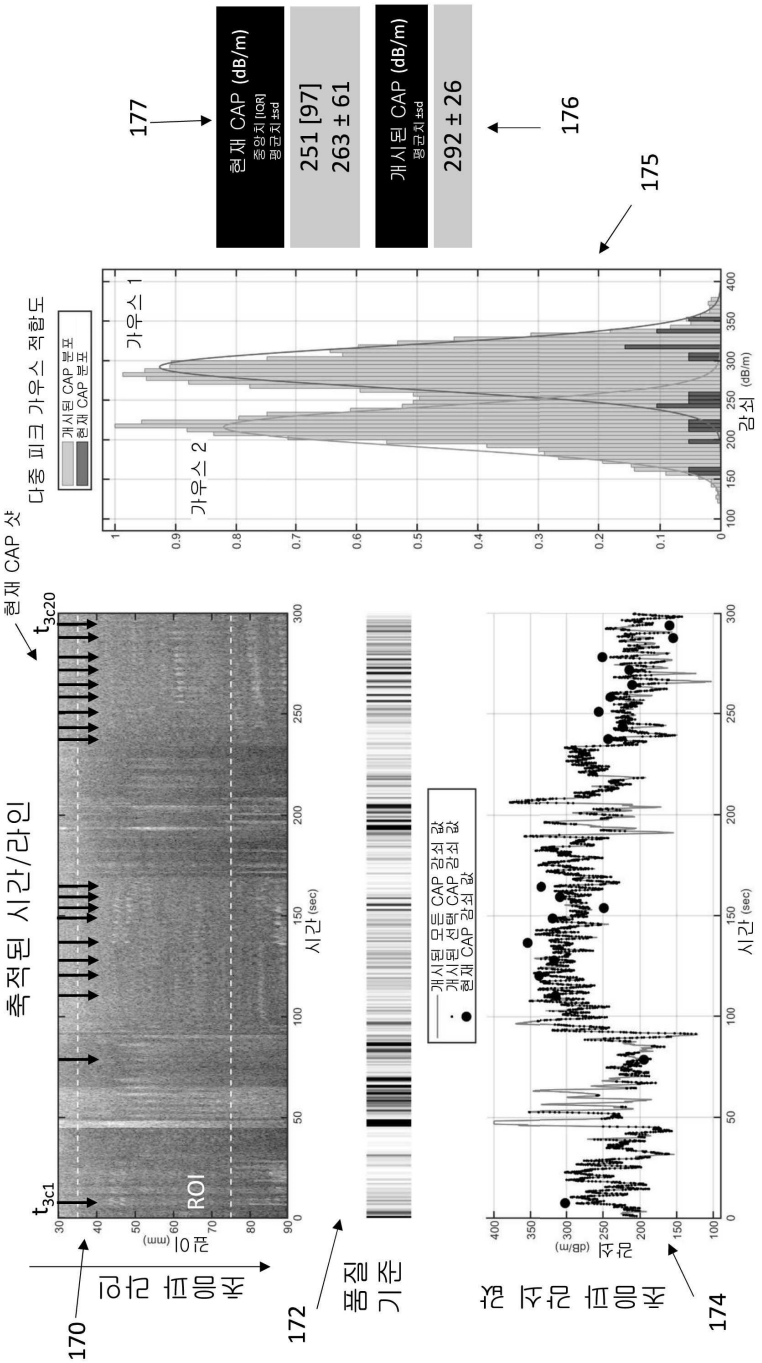
도면3a


현재 CAP 샷
다중 피크 가우스 적합도
게시된 CAP 분포
현재 CAP 분포
가우스 1
가우스 2
감쇠 (dB/m)
157
현재 CAP (dB/m)
중앙값 [90%]
평균값 ±std
210 [90]
230 ± 70
156
게시된 CAP (dB/m)
평균값 ±std
195 ± 12
155
축적된 시간/라인
ROI
깊이 (mm)
시간 (sec)
t_{3a1} t_{3a2} t_{3a3} t_{3a4} t_{3a5} t_{3a6} t_{3a7} t_{3a8} t_{3a9} t_{3a10} t_{3a11} t_{3a12} t_{3a13}
150
라인 프레임 버퍼
152
품질 기준
게시된 모든 CAP 감쇠 값
게시된 선택 CAP 감쇠 값
현재 CAP 감쇠 값
감쇠 (dB/m)
시간 (sec)
154
라인 프레임 버퍼

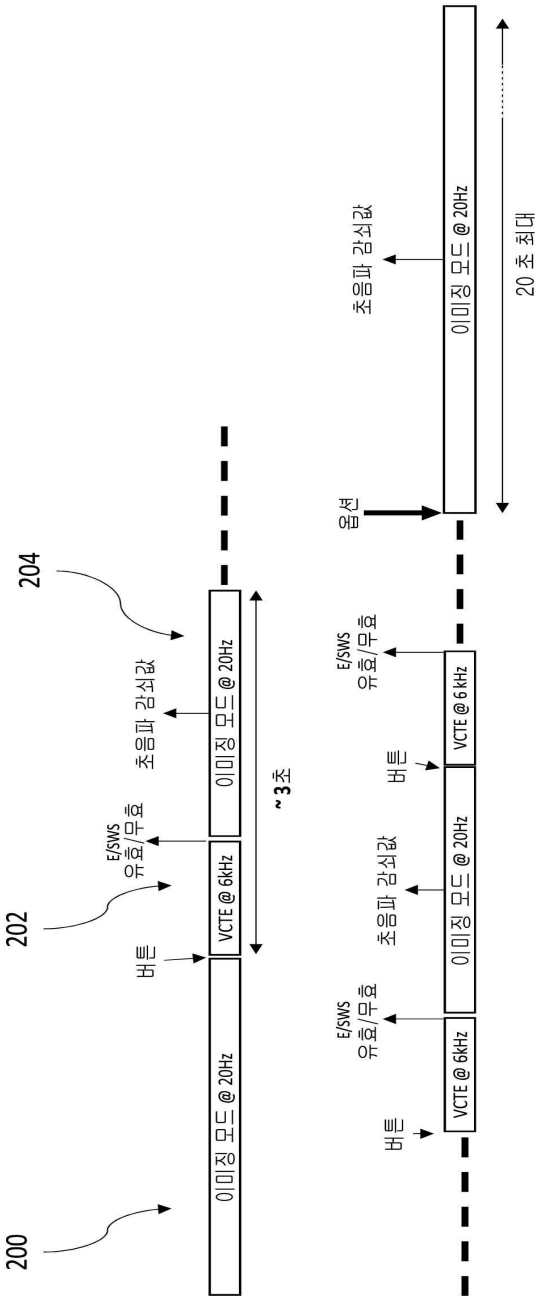
도면3b


167
현재 CAP (dB/m)
중앙치 [IQR]
평균치 ±sd
186 [70]
203 ± 56
166
개시된 CAP (dB/m)
평균치 ±sd
220 ± 23
165
단일 피크 가우스 적합도
개시된 CAP 분포
현재 CAP 분포
가우스 1
감쇠 (dB/m)
현재 CAP 샷
축적된 시간/라인
ROI
깊이 (mm)
시간 (sec)
160
파형 라인
162
품질 기준
개시된 모든 CAP 감쇠 값
개시된 선택 CAP 감쇠 값
현재 CAP 감쇠 값
164
파형 감쇠 값

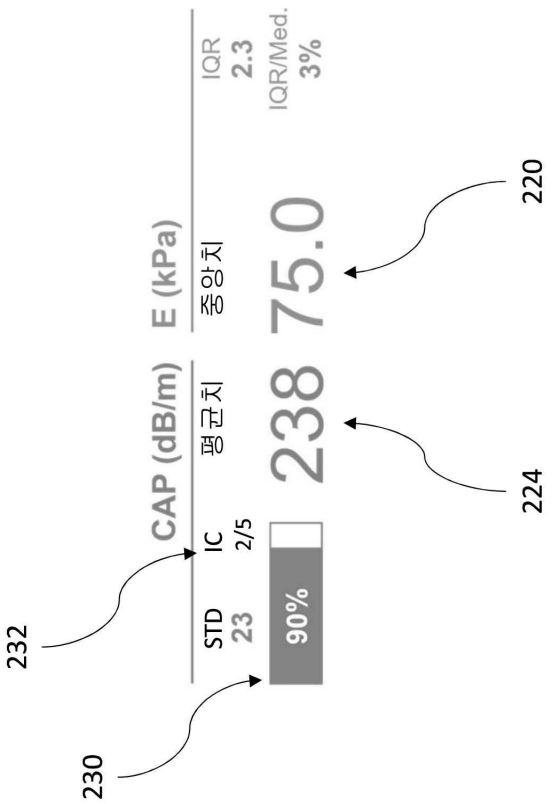
도면3c


177
현재 CAP (dB/m)
중앙치 [IQR]
평균치 ±sd
251 [97]
263 ± 61
176
개시된 CAP (dB/m)
평균치 ±sd
292 ± 26
175
다중 피크 가우스 적합도
개시된 CAP 분포
현재 CAP 분포
가우스 1
가우스 2
감쇠 (dB/m)
현재 CAP 샷
t_{3c20}
t_{3c1}
축적된 시간/라인
ROI
깊이 (mm)
시간 (sec)
170
라인 에버리지
172
품질 기준
개시된 모든 CAP 감쇠 값
개시된 선택 CAP 감쇠 값
현재 CAP 감쇠 값
174
라인 에버리지 감쇠
감쇠 (dB/m)
시간 (sec)

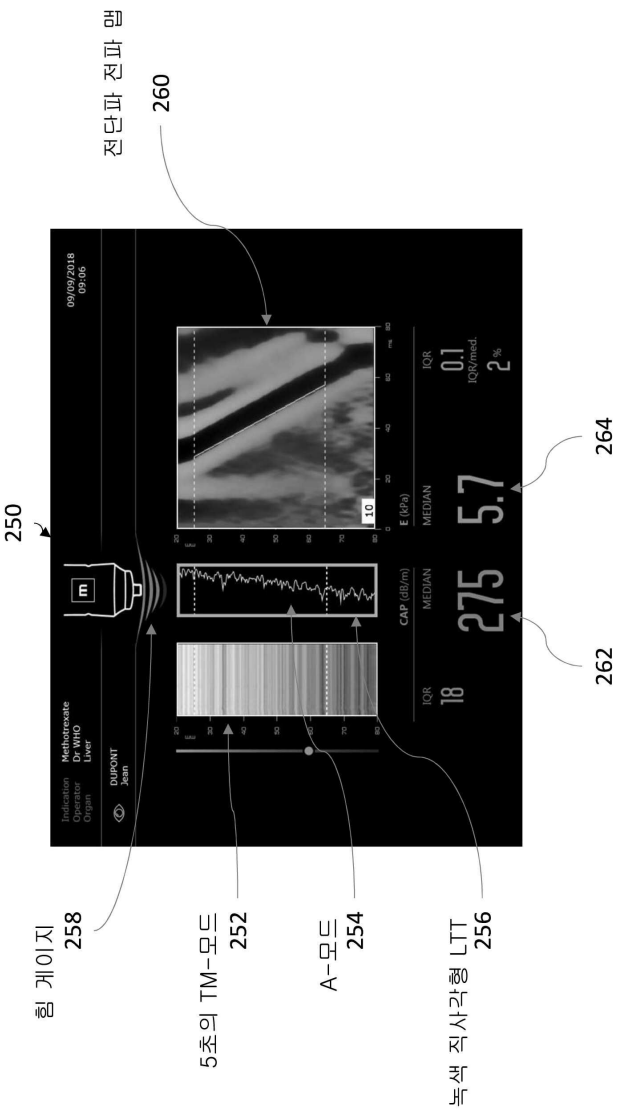
도면4


200
202
204
이미징 모드 @ 20Hz
버튼
VCTE @ 6kHz
E/SWS 유효/무효
초음파 감쇠값
~3초
옵션
20 초 최대

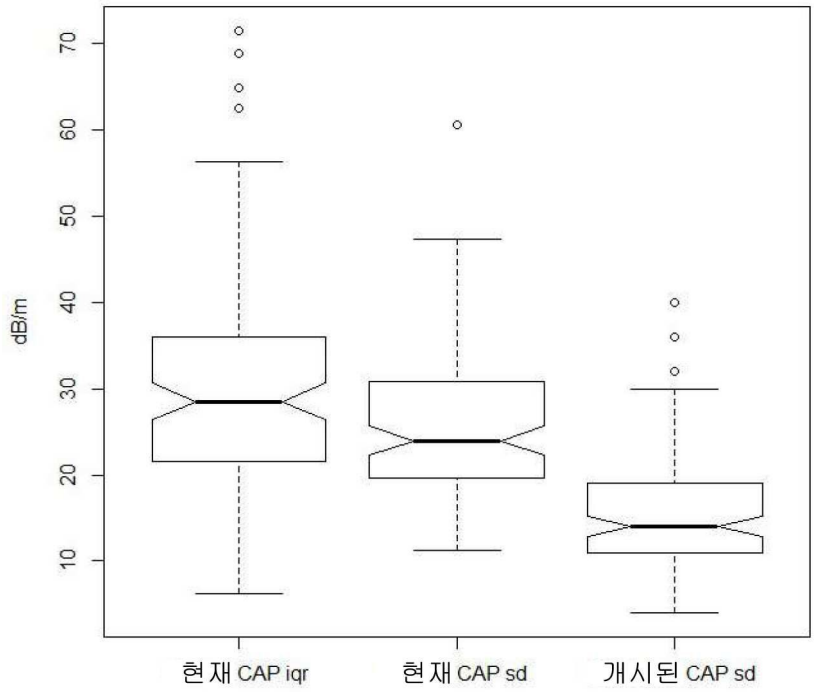
도면5


E (kPa)
중앙치
75.0
IQR
2.3
IQR/Med.
3%
CAP (dB/m)
평균치
238
IC
2/5
STD
23
90%
220
224
232
230

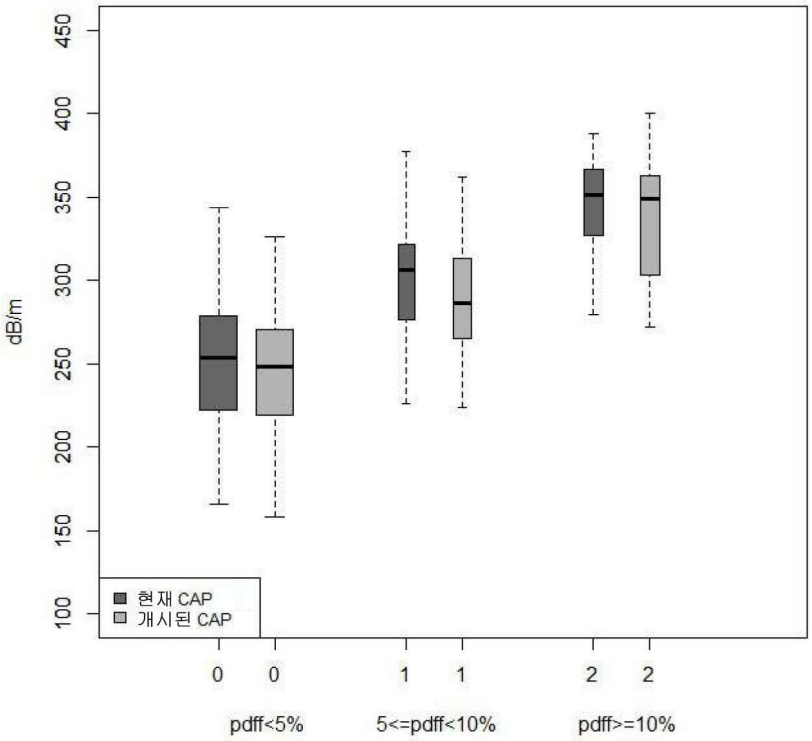
도면6


전단파 진파 맵
260
250
264
262
힘 게이지
258
5초의 TM-모드
252
A-모드
254
녹색 직사각형 LTT
256
09/09/2018
09:06
Methotrexate
Dr WHO
Liver
DUPONT
Jean
Indication
Operator
Organ
E
E (kPa)
MEDIAN
5.7
IQR
0.1
IQV/med.
2%
CAP (dB/m)
MEDIAN
275
IQR
18
10

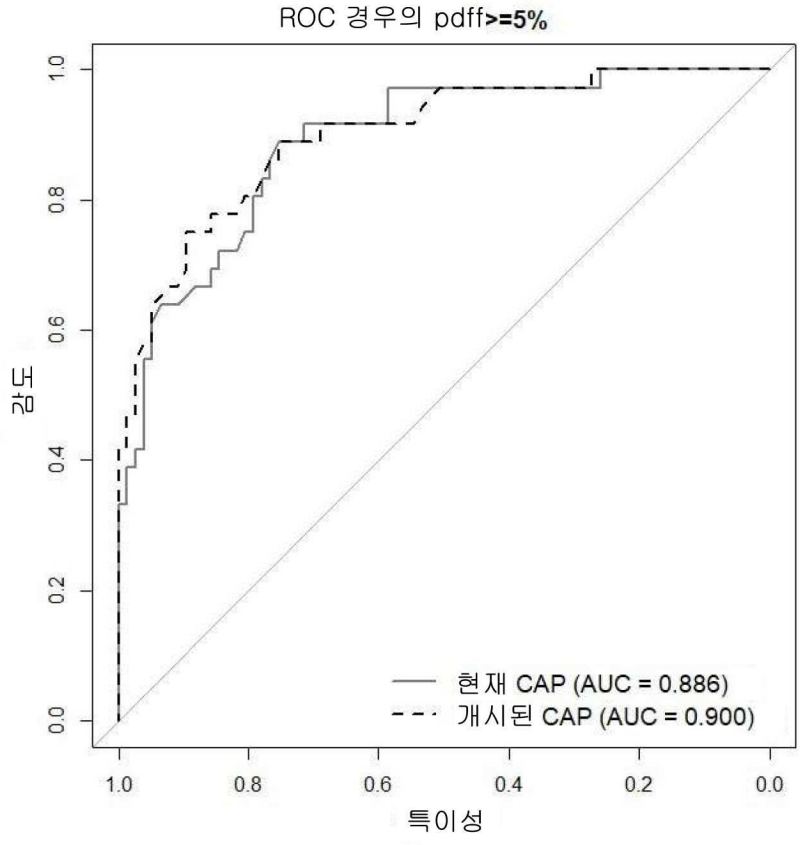
도면7a


dB/m
10
20
30
40
50
60
70
현재 CAP iqr
현재 CAP sd
개시된 CAP sd

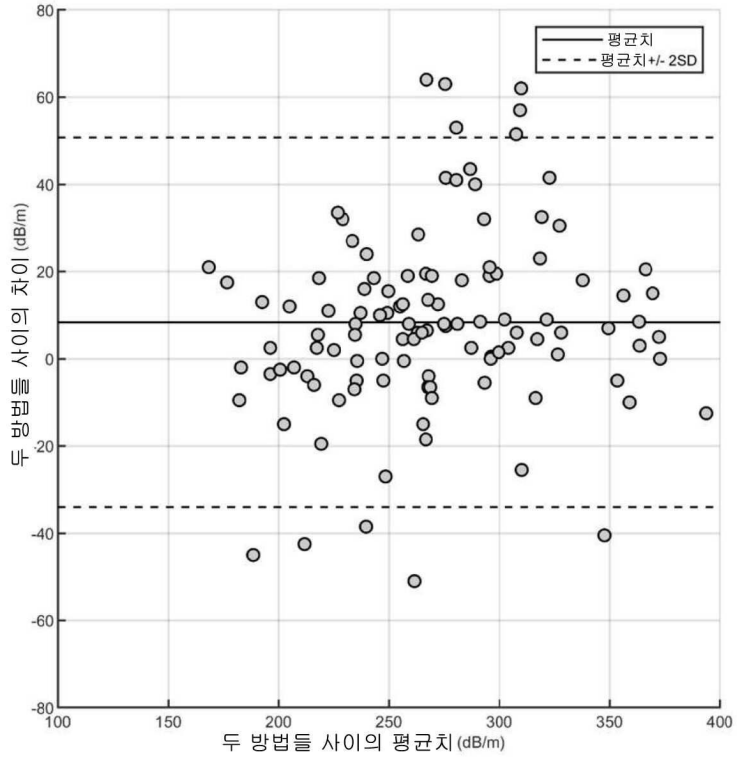
도면7b


dB/m
100
150
200
250
300
350
400
450
현재 CAP
개시된 CAP
0
0
1
1
2
2
pdff<5%
5<=pdff<10%
pdff>=10%

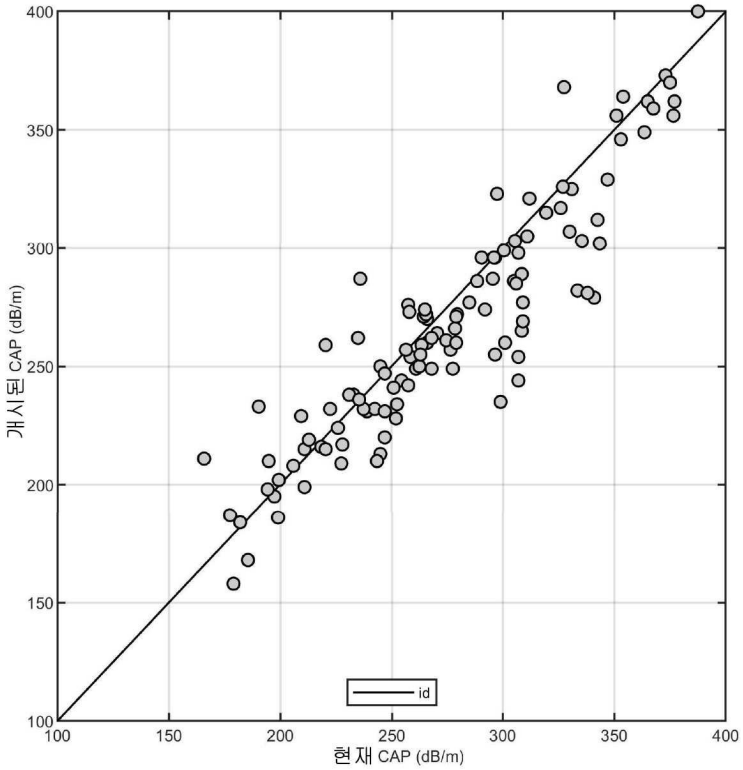
도면7c


ROC 경우의 pdff>=5%
감도
특이성
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
현재 CAP (AUC = 0.886)
개시된 CAP (AUC = 0.900)

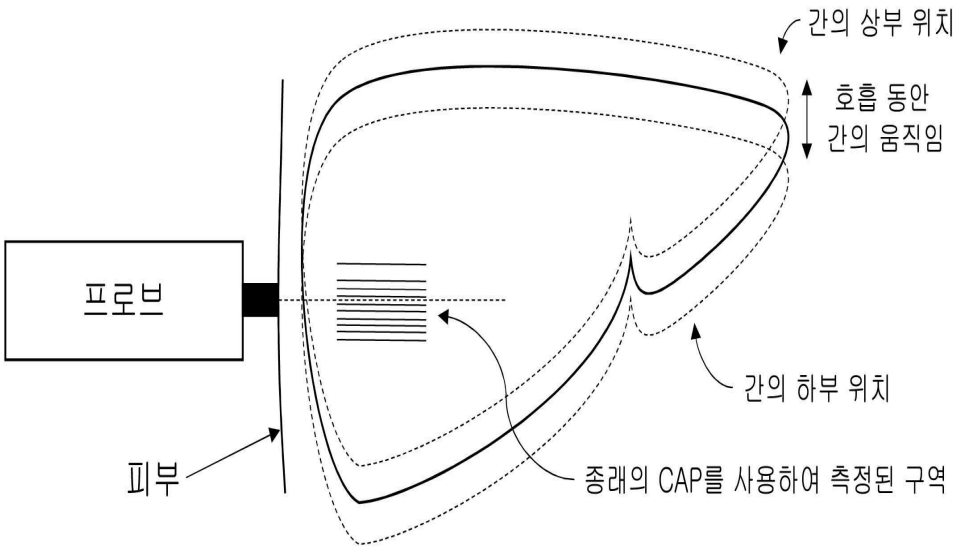
도면7d


평균치
평균치+/- 2SD
두 방법들 사이의 차이 (dB/m)
두 방법들 사이의 평균치 (dB/m)
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
100
150
200
250
300
350
400

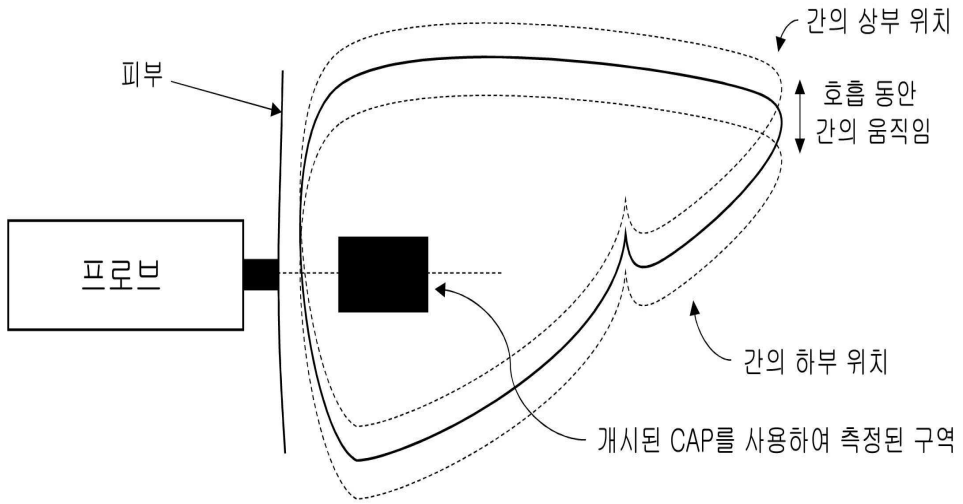
도면7e


400
350
300
250
200
150
100
개시된 CAP (dB/m)
100
150
200
250
300
350
400
현재 CAP (dB/m)
id

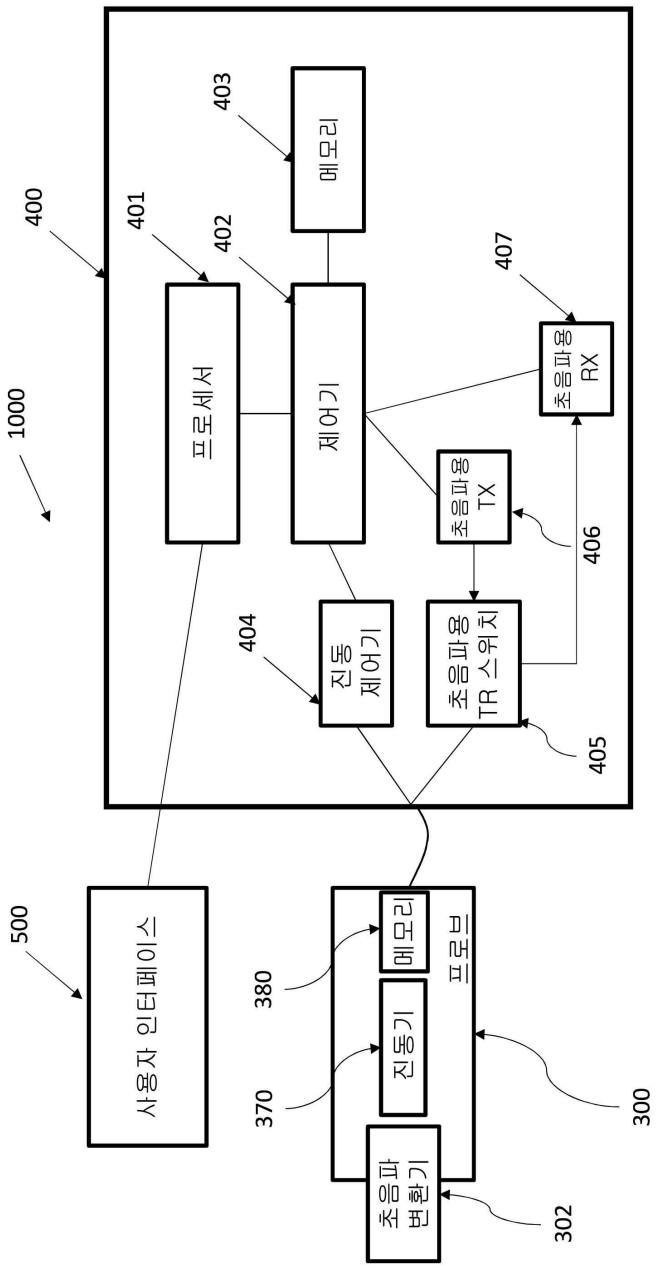
도면8a


간의 상부 위치
호흡 동안
간의 움직임
프로브
간의 하부 위치
피부
종래의 CAP를 사용하여 측정된 구역

도면8b



도면9


1000
400
401
402
403
407
406
404
405
500
380
370
300
302
프로세서
제어기
메모리
초음파용 RX
초음파용 TX
진동 제어기
초음파용 TR 스위치
사용자 인터페이스
메모리
진동기
초음파 변환기
프로브