



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116546921 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 04

(21) 申请号 202180072487.2

(22) 申请日 2021.08.26

(30) 优先权数据

63/070,531 2020.08.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2021/051189 2021.08.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/040806 EN 2022.03.03

(71) 申请人 伦敦健康科学中心研究公司

地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 苏兆霖 李延炎

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.

A61B 5/026 (2006.01)

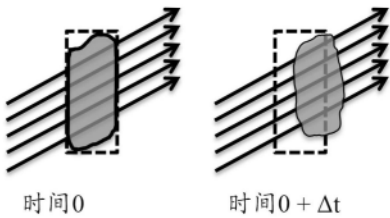
权利要求书4页 说明书30页 附图46页

(54) 发明名称

血流成像

(57) 摘要

本文描述了用于血流成像的计算机实现的方法,包括:获得包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像的图像数据;选择图像数据中的靶标体素;基于图像数据生成造影剂的时间增强曲线;从时间增强曲线中选择第一和第二时间点;通过减去选择的第一和第二时间点的图像数据确定增强的变化速率;基于增强的变化速率确定靶标体素的血流特征。还提供了用于执行所述方法的系统和非瞬时计算机可读介质。



1. 用于血流成像的计算机实现的方法,其包括:
获得包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像的图像数据;
选择所述图像数据中所述目标心血管系统的管腔内的靶标体素;
基于所述图像数据生成所述靶标体素中所述造影剂的时间增强曲线;
从所述时间增强曲线中选择第一和第二时间点;
基于减去所选择的第一和第二时间点的图像数据,确定所选择的第一和第二时间点之间增强的时间变化速率;
基于所述增强的时间变化速率,确定通过所述靶标体素的血流特征。
2. 如权利要求1所述的方法,其中所述时间增强曲线具有上坡或下坡。
3. 如权利要求2所述的方法,其中所述时间增强曲线具有上坡和下坡。
4. 如权利要求3所述的方法,其中所述图像数据包括在所述造影剂进入之前捕获所述目标心血管系统的至少一张图像。
5. 如权利要求4所述的方法,还包括基于在所述造影剂进入之前捕获所述目标心血管系统的所述至少一张图像,确定所述时间增强曲线的基线值。
6. 如权利要求5所述的方法,其中确定所述血流特征包括确定所述时间增强曲线下面积,以及将通过所述靶标体素的所述造影剂的持续时间确定为所述时间增强曲线中的信号强度大于所述基线值的时间间隔。
7. 如权利要求6所述的方法,其中确定所述血流特征包括基于所述时间增强曲线下面积和所述持续时间,确定通过所述靶标体素的所述造影剂的密度。
8. 如权利要求7所述的方法,其中确定所述血流特征包括使用雷诺输运定理确定绝对流速。
9. 如权利要求8所述的方法,其中确定所述血流特征包括确定所述绝对流速的心脏引起的脉动。
10. 如权利要求8所述的方法,其中确定所述血流特征包括基于多个时间间隔的绝对流速,确定所述目标心血管系统中的层流或紊流或层流-紊流-过渡血流。
11. 如权利要求7所述的方法,其中确定所述血流特征包括使用雷诺输运定理确定流动加速度。
12. 如权利要求11所述的方法,其中确定所述流动加速度包括获得所述图像数据期间的心电门控,并且其中所述第一时间点在心动周期的第一阶段,并且所述第二时间点在所述心动周期的第二阶段。
13. 如权利要求8所述的方法,其中确定所述血流特征包括通过应用伯努利方程确定流动压力。
14. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中确定所述血流特征包括确定相对流速。
15. 如权利要求14所述的方法,其中确定所述血流特征包括确定所述相对流速的心脏引起的脉动。
16. 如权利要求14所述的方法,其中确定所述血流特征包括基于多个时间间隔的相对流速,确定所述目标心血管系统中的层流或紊流或层流-紊流-过渡血流。
17. 如权利要求14所述的方法,其中确定所述血流特征包括确定所述造影剂的质量的

时间变化速率。

18. 如权利要求14所述的方法,其中确定所述血流特征包括通过应用伯努利方程确定流动压力。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述多张对应图像为大于5张图像。

20. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,还包括从基于X射线的扫描或MRI扫描,获取所述目标心血管系统的扫描数据,以及基于所述扫描数据重建图像数据。

21. 如权利要求20所述的方法,其中从CT扫描获取所述扫描数据。

22. 如权利要求20所述的方法,其中从MRI扫描获取所述扫描数据。

23. 如权利要求20所述的方法,其中从具有大于5秒的经过时间的扫描获取所述扫描数据。

24. 如权利要求20-23中任一项所述的方法,还包括:

向对象给予所述造影剂;和

扫描所述对象以获得所述扫描数据,所述扫描数据捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述靶标体素是单一体素。

26. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述靶标体素是邻近体素的块。

27. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述靶标体素是各向同性的。

28. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述靶标体素是非各向同性的。

29. 用于血流成像的系统,其包括:

用于存储图像数据的存储器,所述图像数据包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像;

处理器,其被配置为基于所述图像数据生成靶标体素中所述造影剂的时间增强曲线;基于减去所述第一和第二时间点的图像数据,确定第一和第二时间点之间的增强的时间变化速率;以及基于所述增强的时间变化速率,确定穿过所述靶标体素的血流特征。

30. 如权利要求29所述的系统,其中所述时间增强曲线具有上坡或下坡。

31. 如权利要求30所述的系统,其中所述时间增强曲线具有上坡和下坡。

32. 如权利要求31所述的系统,其中所述图像数据包括在所述造影剂进入之前捕获所述目标心血管系统的至少一张图像。

33. 如权利要求32所述的系统,其中所述处理器进一步被配置为基于在所述造影剂进入之前捕获所述目标心血管系统的所述至少一张图像,确定所述时间增强曲线的基线值。

34. 如权利要求33所述的系统,其中确定所述血流特征包括确定所述时间增强曲线下面积,以及将通过所述靶标体素的所述造影剂的持续时间确定为所述时间增强曲线中的信号强度大于所述基线值的时间间隔。

35. 如权利要求34所述的系统,其中确定所述血流特征包括基于所述时间增强曲线下面积和所述持续时间,确定通过所述靶标体素的所述造影剂的密度。

36. 如权利要求35所述的系统,其中确定所述血流特征包括使用雷诺输运定理确定绝对流速。

37. 如权利要求36所述的系统,其中确定所述血流特征包括确定所述绝对流速的心脏引起的脉动。

38. 如权利要求36所述的系统,其中确定所述血流特征包括基于多个时间间隔的绝对流速,确定所述目标心血管系统中的层流或紊流或层流-紊流-过渡血流。

39. 如权利要求35所述的系统,其中确定所述血流特征包括使用雷诺输运定理确定流动加速度。

40. 如权利要求38所述的系统,其中确定所述流动加速度包括获得所述图像数据期间的心电门控,并且其中所述第一时间点在心动周期的第一阶段,且所述第二时间点在所述心动周期的第二阶段。

41. 如权利要求36所述的系统,其中确定所述血流特征包括通过应用伯努利方程确定流动压力。

42. 如权利要求29-33中任一项所述的系统,其中确定所述血流特征包括确定相对流速。

43. 如权利要求42所述的系统,其中确定所述血流特征包括确定所述相对流速的心脏引起的脉动。

44. 如权利要求42所述的系统,其中确定所述血流特征包括基于多个时间间隔的相对流速,确定所述目标心血管系统中的层流或紊流或层流-紊流-过渡血流。

45. 如权利要求42所述的系统,其中确定所述血流特征包括确定所述造影剂的质量的时间变化速率。

46. 如权利要求42所述的系统,其中确定所述血流特征包括通过应用伯努利方程确定流动压力。

47. 如权利要求29-46中任一项所述的系统,其中所述多张对应图像为大于5张图像。

48. 如权利要求29-46中任一项所述的系统,还包括X射线扫描仪或MRI扫描仪,其被配置为从基于X射线的扫描或MRI扫描,获取所述目标心血管系统的扫描数据,以及基于所述扫描数据重建图像数据。

49. 如权利要求48所述的系统,其中从CT扫描获取所述扫描数据。

50. 如权利要求48所述的系统,其中从MRI扫描获取所述扫描数据。

51. 如权利要求48所述的系统,其中从具有大于5秒的经过时间的扫描获取所述扫描数据。

52. 如权利要求29-51中任一项所述的系统,其中所述靶标体素是单一体素。

53. 如权利要求29-51中任一项所述的系统,其中所述靶标体素是邻近体素的块。

54. 如权利要求29-51中任一项所述的系统,其中所述靶标体素是各向同性的。

55. 如权利要求29-51中任一项所述的系统,其中所述靶标体素是非各向同性的。

56. 用于血流成像的系统,其包括:

用于存储图像数据的存储器,所述图像数据包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像;

处理器,其被配置为执行权利要求1-28中任一项所述的方法步骤。

57. 具现为用于执行血流成像方法的计算机可读代码的非瞬时计算机可读介质,其包括:

用于获得图像数据的计算机可读代码,所述图像数据包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像;

用于选择所述图像数据中所述目标心血管系统的管腔内的靶标体素的计算机可读代码；

用于基于所述图像数据生成所述靶标体素中所述造影剂的时间增强曲线的计算机可读代码；

用于从所述时间增强曲线中选择第一和第二时间点的计算机可读代码；

用于基于减去所选择的第一和第二时间点的图像数据，确定所选择的第一和第二时间点之间的增强的时间变化速率的计算机可读代码；

用于基于所述增强的时间变化速率，确定通过所述靶标体素的血流特征的计算机可读代码。

58. 具现为用于执行权利要求1-28中任一项所述的方法的计算机可读代码的计算机可读介质。

血流成像

背景技术

技术领域

[0001] 本发明涉及流体动态成像,且更特别地涉及基于流过血管或心脏结构的造影剂的动态成像的对象中血流特征的评估。

[0002] 相关技术的描述

[0003] 动态对比增强 (DCE) 计算机断层扫描 (CT) 已被用于评估血管中的血流和流动压力,例如,如2019年5月16日提交的所有第PCT/CA2019/050668号国际PCT申请(2019年11月21日公布为W02019/218076)中所述。由DCE CT得出的血流评估代表了成像扫描数秒过程中的平均值,通常大于10秒。因此,DCE CT不具有足够的时间分辨率来实现4D流动成像,也就是说,以非常精细的时间分辨率跟踪所选图像体素中的血流特征,例如以小于1秒的时间间隔计算流速的变化。

[0004] 目前可用于非侵入性4D流动成像评估的技术是多普勒超声心动图和MRI 4D血流(MRI 4D flow)。多普勒超声心动图的一个潜在缺点是,如果超声束与血流射流没有很好地对准,则血流评估可能不太准确。MRI 4D血流技术的一个潜在缺点是MRI扫描仪的可及性有限,以及操作成本更高,且检查时间更长。

[0005] 最近描述的4D血流CT技术(Lantz et al. (2018) Intracardiac Flow at 4D CT: Comparison with 4D Flow MRI; Radiology, 第289卷,第51-58页)使用基于Navier-Stokes方程的流体动力学的计算机模拟来模拟4D血流图,以预测主动脉中血流的大小和方向。

[0006] 使用流体动力学的计算机模拟来预测流动方向和大小存在缺点。使用计算机模拟的一个潜在缺点是,目前三维Navier-Stokes方程无法完全求解,即可能无法获得精确的解析解。因此,在一些情况下,精确模拟流动特性可能很困难。使用计算机模拟的另一个缺点是密集型计算机模拟是时间密集型的,并且需要大量的计算机处理,这不利于促进以精细的时间分辨率进行批量评估。这种计算机模拟需要超级计算架构来提供可以合理接近小于1秒的时间分辨率的评估,并且当在没有超级计算设施的情况下执行时,可能需要许多分钟且可能甚至几个小时来从图像采集的起点提供评估。

[0007] 因此,持续需要用于基于血流成像的对象血管评估的替代方法和系统。

发明内容

[0008] 一方面,提供了用于血流成像的计算机实现的方法,包括:

[0009] 获得包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像的图像数据;

[0010] 选择所述图像数据中的靶标体素;

[0011] 基于所述图像数据,生成造影剂的时间增强曲线;

[0012] 从所述时间增强曲线中选择第一和第二时间点;

[0013] 通过减去选择的第一和第二时间点的图像数据确定所述增强的变化速率;

- [0014] 基于所述增强的变化速率确定靶标体素的血流特征。
- [0015] 其他方面,还提供了用于执行所述方法的系统和非瞬时计算机可读介质。
- [0016] 又一方面,提供了用于血流成像的系统,其包括:
- [0017] 用于存储图像数据的存储器,所述图像数据包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像;
- [0018] 处理器,其被配置为基于所述图像数据生成靶标体素中造影剂的时间增强曲线;基于减去第一和第二时间点的图像数据,确定第一和第二时间点之间的增强的时间变化速率;以及基于所述增强的时间变化速率确定通过靶标体素的血流特征。

附图说明

- [0019] 图1显示了血流成像系统的示意图。
- [0020] 图2显示了血流成像方法的流程图。
- [0021] 图3显示了图2中所示的成像方法中的扫描前准备的流程图。
- [0022] 图4显示了图2中所示的成像方法中的扫描数据采集的流程图。
- [0023] 图5显示了图2中所示的成像方法中的时间增强曲线(TEC)生成的流程图。
- [0024] 图6显示了基于图2中所示的成像方法中的TEC确定血流特征的流程图。
- [0025] 图7A和图7B显示了用于研究流体移动的两种方法的示意图。
- [0026] 图8显示了代表流动成像数据的体素定义的对照体积分析的示意图;图8A显示了代表对照体积及其对照表面的示意图;图8B显示了代表流体相对于对照体积的移动的示意图。
- [0027] 图9A和图9B显示了用于获得作为绝对或相对流速评估的基础的 $\Delta HU / \Delta t$ 的两种不同的动态图像采集和重建方法的示意图。图9A显示了在多个时间点,在同一心脏时相(例如75% R-R间期或舒张期)的图像采集和重建。图9B显示了覆盖整个心动周期(收缩期和舒张期)的图像采集;重建与不同心脏时相相对应的多个图像集。
- [0028] 图10A、图10B、图10C和图10D显示了模拟实验的示意图。图10A显示了示踪剂随时间通过对照体积的情况。图10B显示了图10A中所示示踪剂和溶液的图示。图10C显示了示踪剂通过的对照体积的尺寸(未按比例绘制)。图10D显示了对照体积中作为时间函数的示踪剂的质量。
- [0029] 图11A显示了血流模体(flow phantom)实验的设置。图11B显示了血流模体实验中模拟心动周期R-R间期参考的示意图。
- [0030] 图12显示了血流模体实验中碘造影剂溶液在塑料管中随时间的流动。
- [0031] 图13A显示了附接在血流模体实验的塑料管上的标尺,用于测量流速。图13B显示了与通过塑料管的过渡中绿色染料混合的对比溶液。
- [0032] 图14A显示了3mL/s造影剂注射速率下的时间增强曲线。图14B显示了6mL/s造影剂注射速率下的时间增强曲线。
- [0033] 图15显示了在一头55kg的农场猪的升主动脉中测量的时间增强曲线。
- [0034] 图16显示了利用4D MRI血流技术生成的分离的猪心脏的速度图(Peper et al, Eur Radiol Exper 2019)。
- [0035] 图17A显示了在55kg猪的肺动脉树的横向平面横截面(内侧-侧面方向)上拍摄的

MIP图像,箭头指示左肺动脉(LPA)。图17B显示了在55kg猪的肺动脉树的正面/冠状面横截面(上面-下面方向)上拍摄的MIP图像,箭头指示LPA。图17C显示了从LPA测量的时间增强曲线(由箭头指示)。

[0036] 图18A显示了用于评估升主动脉流量特征的目标区域(ROIs)(缩写标记:RV-右心室;LV-左心室;AA-升主动脉;DA-降主动脉)。图18B显示了在造影剂冲入(wash-in)阶段(从图15中的时间点5到7),这些ROIs的增强的变化。

[0037] 图19显示了叠加在图18A所示升主动脉图像上的层流特征的示意图。

[0038] 图20显示了在造影剂注射速率为6mL/s的15次扫描(时间点)中,在5%和75% R-R间期下,在模体实验的空心管中测量的时间增强曲线图。

[0039] 图21显示了在造影剂注射速率为6mL/s的模体实验中,在空心管的15次扫描(时间点)中测量的相对于5% R-R间期的时间增强曲线差异图。

[0040] 图22显示了图21中所示的时间增强曲线的基线阶段。

[0041] 图23显示了图21中所示的时间增强曲线的造影剂“冲入”阶段。

[0042] 图24A显示了模体实验中6mL/s造影剂注射速率下作为时间函数的增强的变化图。图24B显示了模体实验中3mL/s造影剂注射速率下作为时间函数的增强的变化图。

[0043] 图25A显示了在图18A所示ROI 1位置处测量的一个心动周期内(未完全覆盖)猪的升主动脉中的时间增强曲线;虚线表示曲线的投影基线水平。图25B和图25C显示了将探针插入患者升主动脉进行主动脉流速的侵入性测量的示意图。

[0044] 图26A显示了胸内动脉的CT图像(通过箭头标记),且图26B显示了腹部脂肪区域的CT图像(通过箭头标记),其中图26C和图26D中分别显示的时间增强曲线是从该区域测量的。图26C显示了在顶部/上部层面(图26A)和底部/下部层面(CT图像未显示)处测量的胸内动脉的两条曲线。

[0045] 图27A显示了在造影剂注射后的一个时间点,以75% R-R间期重建的猪心脏的DCE CT图像的矢状面视图(前面-后面方向)。图27B显示了通过从以35% R-R间期重建的DCE图像中减去以30% R-R间期重建的DCE图像而生成的差异图像。

[0046] 图28A显示了升主动脉中ROI 3和30的位置。图28B和图28C显示了这些ROIs相对于心脏收缩期(30% R-R间期)随时间的增强的变化。

[0047] 图29A显示了主动脉弓中ROI 32和37的位置。图29B和图29C显示了这些ROIs相对于心脏收缩期(30% R-R间期)随时间的增强的变化。

[0048] 图30A显示了左心房中ROI 23和29的位置。图30B和图30C显示了这些ROIs相对于心脏收缩期(30% R-R间期)随时间的增强的变化。

[0049] 图31A显示了左心室中ROI 15和17的位置。图31B和图31C显示了这些ROIs相对于心脏收缩期(30% R-R间期)随时间的增强的变化。

[0050] 图32A显示了造影剂注射后以一系列R-R间期重建的人类心脏的一系列DCE CT图像的胸骨旁长轴视图,ROI标记在LVOT区域处。图32B显示了针对一系列R-R间期绘制的ROI处测量的CT数值。图32C显示了从针对R-R间期系列绘制的测量增强值(如图32B所示)计算的绝对流速值。图32D显示了现有技术的多普勒超声心动图,作为用于比较目的的LVOT血流图的独立表示。

[0051] 图33A显示了在造影剂注射后以一系列R-R间期重建的人类心脏的一系列DCE CT

图像的胸骨旁长轴视图,ROI标记在升主动脉区域处。图33B显示了针对R-R间期系列绘制的ROI处测量的CT数值。图33C显示了从针对R-R间期系列绘制的测量增强值(如图33B所示)计算的绝对流速值。图33D呈现了图33C的图和同一图表上来自图32C的图的可比较部分。图33E显示了从对应流速值计算的LVOT和升主动脉的压力曲线。图33F显示了利用侵入性心导管插入术获得的现有技术压力曲线图,作为用于比较目的LVOT和升主动脉血压曲线的独立表示。

[0052] 图34A显示了血管硬化的示意模型。图34B显示了在升主动脉区域处标记的ROIs的造影剂注射后,以一系列R-R间期重建的人类心脏的一系列DCE CT图像的横向视图。图34C显示了从针对R-R间期系列绘制的每个ROI(如图34B所示)的第一患者的测量增强值计算的绝对流速值。图34D显示了从针对R-R间期系列绘制的每个ROI(如图34B所示)的第二患者的测量增强值计算的绝对流速值。

[0053] 图35A显示了左心室、升主动脉和主动脉瓣面积的示意图,以指示几何孔口面积(GOA)和有效孔口面积(EOA)的解剖位置。图35B显示了在造影剂注射后的一个时间点重建的人类心脏的DCE CT图像的冠状平面图,ROIs标记用于EOA大小估计。图35C显示了针对经过时间绘制的ROIs(图35B中标记的)中测量和平均CT数值的示例。图35D描绘了基于ROIs的相对流速特性的EOA大小估计(如图35B所示)。

[0054] 图36A显示了从升主动脉到右冠状动脉(RCA)到后降动脉(PD)到心肌毛细血管的血流示意图。图36B显示了在冲入阶段期间的说明性时间点的对比增强心脏图像,ROIs与确定图像中放置的毛细血管水平下的流速有关。图36C显示了图36B中标记的RCA-ROI的时间增强曲线。图36D显示了图36B中标记的PD-ROI的时间增强曲线。图36E显示了图36B中标记的心肌组织-ROI的时间增强曲线。

[0055] 图37A显示了在造影剂冲入阶段期间的第一时间点短轴方向的升主动脉,标记了各种ROIs(靶标体素)。图37B显示了在造影剂冲入阶段期间的第二时间点短轴方向的升主动脉,与图37A中标记的ROIs(靶标体素)相同。图37C显示了主动脉瓣区域的冠状视图,以说明图37A和图37B中显示的所选短轴层面的位置。图37D显示了图37A和图37B中标记的圆形(非各向同性的)ROI中的两个选定时间点之间CT数的时间变化速率图。图37E显示了图37A和图37B中标记的多个正方形各向同性ROIs中的两个选定时间点之间CT数的时间变化速率图。

具体实施方式

[0056] 参考附图,描述了用于血流成像的系统和方法。所述系统和方法与当前的4D血流成像技术相比是有利的。

[0057] 图1显示了计算机实现的成像系统2,其包括计算机断层扫描(CT)扫描仪4。CT扫描仪4可以是任何多排或多层CT扫描仪,通常包括设置在机架中的辐射源和辐射探测器,以及可调节的、通常是电动的支撑件或台,用于在扫描过程中将对象保持在机架中形成的开放中央室中的期望位置(例如,俯卧或仰卧位置)。辐射源产生穿过一个或多个预定采样部位的辐射,该预定采样部位与给予对象的造影剂(也称为示踪剂)同步地靶向对象中的目标血管。辐射探测器,通常配置为旋转探测器的面板,接收在预定采样部位穿过对象的辐射,提供在一定时间范围内的投影数据(也称为扫描数据),该时间范围包括流过目标血管的造影

剂的增加阶段以及任选地下降阶段。

[0058] 成像系统2包括数据采集组件6,该数据采集组件结合了接收、组织和存储来自CT扫描仪的辐射探测器的投影数据的数据采集方案或数据采集计算机代码。投影数据被发送到包含图像重建计算机代码的图像重建组件8。然后可以使用图像重建计算机代码来处理投影数据,从而产生图像数据,该图像数据包括跨越流过目标血管的造影剂的增加阶段以及任选地下降阶段的预定采样部位的多个图像。可以容易地改变图像重建计算机代码以适应任何可用的CT成像技术。然后图像数据可以由图像分析组件10处理,该图像分析组件结合了从图像数据生成对比度信号的时间增强曲线的图像分析计算机代码。然后时间增强曲线数据可以由血流估计组件12处理,该血流估计组件结合了血流估计计算机代码,以从时间增强曲线数据确定目标血管的血流特征。成像系统2由具有通过总线14通信的数据和操作命令的计算机16控制。成像系统2可以根据需要包括任何附加组件以评估目标血管,包括多路复用器、数字/模拟转换板、微控制器、物理计算机接口设备、输入/输出设备、显示设备、数据存储设备等。成像系统2可以包括专用于CT扫描仪4的不同组件的控制器,如辐射源控制器以提供功率和定时信号以控制辐射源、机架控制器以向机架电机提供功率和定时信号以控制机架的旋转并从而控制辐射源和探测器的旋转,以及台控制器以向台电机提供功率和定时信号以控制台位置并从而通过使对象沿着z轴移动通过与机架的内部开放室连通的机架的开口来控制对象在机架中的位置。成像系统2被显示为具有仅作为说明性示例的CT扫描仪,并且该系统可以被修改为包括其他成像模态,包括例如非CT X射线成像或MRI。

[0059] 图2显示了用于4D血流成像的计算机实现的方法20。方法20包括扫描前准备30和对对象进行定位,以便对期望的采样部位进行CT扫描。一旦对象被准备好并定位在CT扫描仪内,就向对象注射40造影剂溶液,其中CT扫描50与造影剂溶液的注射同步,以在包括造影剂流过采样部位的血管的时间范围内获取投影数据(也称为扫描数据)。对投影数据进行处理以从投影数据重建60图像数据。分析图像数据以生成70从图像数据中提取的对比度信号参数如对比度信号强度的时间增强曲线。基于时间增强曲线来计算80血流量值。

[0060] 图3显示了对象进行CT扫描的扫描前准备30的示例。扫描前准备30包括识别对象中的目标区域32。例如,目标区域可以是靶向用于评估血管中的血流的血管的一部分。一旦建立了目标区域,就在目标区域处或附近识别CT扫描层面的采样部位34。基于预定的采样部位,将对象定位36在CT扫描仪中,其对齐方式允许CT扫描仪的辐射源将辐射引导到采样部位。在扫描之前,对象任选地屏住呼吸38,并在整个扫描过程中保持屏住呼吸。作为另一种选择,可以在对象中诱导充血状态,例如通过向对象给予血管舒张剂。

[0061] 图4显示了与造影剂注射同步的CT扫描50的示例。同步CT扫描50包括基于造影剂的注射在期望的时间启动动态CT扫描。任选地,可以将CT扫描与心电图(ECG)同步,如通过前瞻性心电图(ECG)门控对比增强动态CT成像提供。当部署ECG门控时,可以使用回顾性ECG门控或前瞻性ECG门控。动态CT扫描包括在造影剂进入54之前在采样部位采集投影数据以设置基线,以及在采样部位处造影剂的增加阶段56期间采集投影数据和在采样部位处造影剂的下降阶段58期间采集投影数据。增加阶段是指在造影剂初始进入采样部位之后,随着时间的推移,采样部位处的造影剂质量增加,而下降阶段或减少阶段是指在造影剂从采样部位基本上完全清除之前,随着时间的推移,采样部位处的造影剂质量减少。采样部位处造影剂的峰值(最大值)质量发生在从增加阶段进展到下降阶段期间。采样部位处造影剂从进

入到清除所经过的时间可以称为造影剂的传输时间。CT扫描的持续时间不受在采样部位处捕获造影剂的完整传输时间的要求的限制,前提是至少捕获了增加和减少阶段的一部分。

[0062] 图5显示了生成70时间增强曲线的图像分析的示例。时间增强曲线的生成可以包括识别72采样部位处的多个对应图像内的目标体素。从由来自多张对应图像中的每一张的目标体素定义的区域提取74造影剂信号数据,例如造影剂信号强度。基于采样部位处的增加阶段、减少阶段或增加阶段和减少阶段期间的造影剂信号数据生成74时间增强曲线。

[0063] 图6显示了基于时间增强曲线估计目标体素/血管中的血流80的示例。可以通过基于时间增强曲线确定流速值来实现对血流的估计。流速值的确定可以包括从时间增强曲线中选择第一和第二时间点82。可以通过减去所选择的第一和第二时间点处的CT图像数据来确定增强的变化速率($\Delta \text{HU} / \Delta t$)84。基于增强的变化速率($\Delta \text{HU} / \Delta t$)和每单位时间通过靶标体素的示踪剂溶液的分数体积,例如使用方程17(见下文),计算示踪剂质量的变化速率(dm / dt)85。可以从时间增强曲线下面积确定86示踪剂密度,例如使用方程13、14和15(见下文)。基于示踪剂质量(dm / dt)和示踪剂密度(ρ)的变化速率来确定88通过靶标体素的流速,例如使用方程11B(见下文)。所确定的流速值可以通过任何传统的计算机或显示设备通信或显示给技术人员/操作员或其他终端用户。

[0064] 4D血流成像系统和方法已经进行了数学验证。以下段落中描述的数学分析显示了从前瞻性心电图(ECG)门控对比增强动态CT成像会话中导出血流特征的示例。

[0065] 流体运动通常可以通过两种方法进行评估。第一种方法是通过监测流体中单个粒子随时间的移动(图7A)。Navier-Stokes方程(源自牛顿第二定律)可以用来描述流体中任何单个粒子在任何方向上的移动。第二种方法是通过监测固定区域(体积)内一小部分流体随时间的通过情况(图7B)。监测区域或参考框架(图7B中用深色虚线勾勒的矩形)不会随时间移动。小部分流体包含许多无法解析的单个粒子,但与第一种方法相比,该第二种方法的计算强度较低,并且结果以相当好的空间分辨率给出了流体移动的良好近似。不希望受理论约束,第二种方法提供了本文公开的分析成像方法的基础。

[0066] 在CT中,选择图像体素或图像体素块作为固定区域,以监测流体(例如血液)随时间的移动。该参考框架称为对照体积,且对照体积每一侧上的表面称为对照表面(如图8A所示)。流体可以在任何方向上移入和移出对照表面。

[0067] 为了说明,图8B中所示的示例描述了少量流体(用灰色虚线勾勒的灰色区域)相对于对照体积(CV)的移动。在这里,CV显示在二维视图中。在时间0,目标流体(用中灰色条纹标记的灰色区域)完全填充CV。在稍后的时间(时间 $0 + \Delta t$),相同的目标流体开始沿图8B所示的流动方向从CV中移出。深灰色条纹表示在时间 $0 + \Delta t$ 离开CV的流体部分(质量),且CV内的未用空间由进入的流体填充(用浅灰色条纹标记)。中灰色条纹表示在时间 $0 + \Delta t$ 时留在CV中的流体部分。如果填充CV的未用空间的流入流体的质量等于离开CV的流体的质量,则流动条件被视为稳定。如果两个质量(浅灰色和深灰色部分)彼此不相等,则认为流动不稳定。应该注意的是,不稳定意味着流动要么是紊流,要么处于稳定状态和紊流状态之间的过渡。在任何时候,目标流体的总质量(图8B中通过灰色虚线所描绘的流体区域)都是不变的。也就是说,在时间0用中灰色条纹标记的区域中的质量应等于在时间 $0 + \Delta t$ 用中灰色和深灰色条纹标记的区域中的总质量。流体相对于CV的移动可以使用雷诺输运定理来描述。

[0068] 雷诺输运定理指出:

$$[0069] \quad \frac{dB}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} b \rho dV + \int_{CS} b \rho (\vec{V} \cdot \hat{n}) dA \quad (1)$$

[0070] 其中B是系统的外部性质,且方程左侧的微分项表示B的时间变化速率;CV表示对照体积,并且 dV 表示对照体积内的小体积元素; b 是每系统单位质量的系统外部性质; ρ 是系统的密度;CS是对照表面,且 dA 是对照表面上的小面积元素; $\hat{n}$ 是指向CV外部的单位法向量并且垂直于 dA ; $\vec{V}$ 是速度向量。在该示例中,参考所提到的变量,系统是目标流体(图8B),且外部性质是目标流体的质量。根据质量守恒, $dB/dt=0$:

$$[0071] \quad 0 = \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} b \rho dV + \int_{CS} b \rho (\vec{V} \cdot \hat{n}) dA \quad (2)$$

[0072] 由于 b 是每单位质量的外部性质(即质量), $b=1$:

$$[0073] \quad 0 = \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV + \int_{CS} \rho (\vec{V} \cdot \hat{n}) dA \quad (3)$$

[0074] 每个CV(图像体素)有六个表面,其中系统(流体)可以移入和移出。因此,方程(3)右侧的第二积分项被扩展以考虑每个单独的对照表面($CS_1, CS_2, \dots, CS_6$):

$$[0075] \quad 0 = \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV + \int_{CS1} \rho (\vec{V}_1 \cdot \hat{n}_1) dA_1 + \int_{CS2} \rho (\vec{V}_2 \cdot \hat{n}_2) dA_2 + \int_{CS3} \rho (\vec{V}_3 \cdot \hat{n}_3) dA_3 + \int_{CS4} \rho (\vec{V}_4 \cdot \hat{n}_4) dA_4 + \int_{CS5} \rho (\vec{V}_5 \cdot \hat{n}_5) dA_5 + \int_{CS6} \rho (\vec{V}_6 \cdot \hat{n}_6) dA_6 \quad (4)$$

[0076] 方程(4)中的速度和单位法向向量的点积可以重写为:

$$[0077] \quad 0 = \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV + \int_{CS1} \rho |V_1| |n_1| \cos \theta_1 dA_1 + \int_{CS2} \rho |V_2| |n_2| \cos \theta_2 dA_2 + \int_{CS3} \rho |V_3| |n_3| \cos \theta_3 dA_3 + \int_{CS4} \rho |V_4| |n_4| \cos \theta_4 dA_4 + \int_{CS5} \rho |V_5| |n_5| \cos \theta_5 dA_5 + \int_{CS6} \rho |V_6| |n_6| \cos \theta_6 dA_6 \quad (5)$$

[0078] 其中 $||$ 表示向量的绝对大小,并且 θ 是单位法矢量和速度向量之间的角度。考虑到每个图像体素的大小都很小,我们假设这些向量之间的角度可以忽略不计。也就是说,每对单位法向量和速度向量彼此近似平行或反平行,即这些向量之间的角度是0度(对于移出CV的流)或180度(对于移入CV的流)。由于余弦(0)=1且余弦(π)=-1,方程(5)可以改写为:

$$\begin{aligned}
0 &= \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV \pm \int_{CS1} \rho |V_1| |n_1| dA_1 \pm \int_{CS2} \rho |V_2| |n_2| dA_2 \pm \\
[0079] \quad &\int_{CS3} \rho |V_3| |n_3| dA_3 \pm \int_{CS4} \rho |V_4| |n_4| dA_4 \pm \int_{CS5} \rho |V_5| |n_5| dA_5 \pm \\
&\int_{CS6} \rho |V_6| |n_6| dA_6
\end{aligned} \tag{6}$$

[0080] “±”符号意味着它之后的积分项可以是正的,也可以是负的,这取决于相对于CV的流动方向。我们可以将第一速度向量 V_1 定义为流入CV的流动,即 V_1 与 n_1 方向相反,并因此在它们的点积中产生负号。此外,单位法向量的大小等于1,即 $|n|=1$:

$$\begin{aligned}
0 &= \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV - \int_{CS1} \rho |V_1| dA_1 \pm \int_{CS2} \rho |V_2| dA_2 \pm \int_{CS3} \rho |V_3| dA_3 \pm \\
[0081] \quad &\int_{CS4} \rho |V_4| dA_4 \pm \int_{CS5} \rho |V_5| dA_5 \pm \int_{CS6} \rho |V_6| dA_6
\end{aligned} \tag{7}$$

[0082] 由于CT图像中的每个体素尺寸都很小,我们假设每个对照表面处的流体密度是均匀的,即密度不是表面积的函数。因此,密度项可以从积分中移出:

$$\begin{aligned}
0 &= \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV - \rho \left\{ \int_{CS1} |V_1| dA_1 \pm \int_{CS2} |V_2| dA_2 \pm \int_{CS3} |V_3| dA_3 \pm \right. \\
[0083] \quad &\left. \int_{CS4} |V_4| dA_4 \pm \int_{CS5} |V_5| dA_5 \pm \int_{CS6} |V_6| dA_6 \right\}
\end{aligned} \tag{8A}$$

[0084] dA (小面积元素) 在整个表面积上的积分等于 A :

$$\begin{aligned}
0 &= \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV - \rho \{ |V_1| A_1 \pm |V_2| A_2 \pm |V_3| A_3 \pm |V_4| A_4 \pm |V_5| A_5 \pm |V_6| A_6 \} \\
[0085] \quad &
\end{aligned} \tag{8B}$$

[0086] 通过选择各向同性体素 (或各向同性体素的块) 作为对照体积,体素 (或体素的块) 的每个表面的面积彼此相同,即 $A_1=A_2=\dots=A_6$,并且我们可以将面积项移出括号 {}:

$$\begin{aligned}
0 &= \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho dV - \rho A \{ |V_1| \pm |V_2| \pm |V_3| \pm |V_4| \pm |V_5| \pm |V_6| \} \\
[0087] \quad &
\end{aligned} \tag{9}$$

[0088] 让我们将 V_n 表示为系统 (目标流体) 通过图像体素的净流速:

$$[0089] \quad |V_n| = \{ |V_1| \pm |V_2| \pm |V_3| \pm |V_4| \pm |V_5| \pm |V_6| \}$$

[0090] (10)

[0091] 将(10)代入(9)得到:

$$[0092] \quad 0 = \frac{\partial}{\partial t} \int_{cv} \rho dV - \rho A |V_n| \quad (11A)$$

$$[0093] \quad |V_n| = \frac{\frac{\partial}{\partial t} \int \rho dV}{\rho A} = \frac{\frac{\partial}{\partial t} \int dm}{\rho A} = \frac{\frac{\partial m}{\partial t}}{\rho A} \quad (11B)$$

[0094] 在方程(11A)和(11B)中,术语A是根据方程1的CS的表面积,并且可以设置为1,但在实际操作中,术语A取决于所选ROI的面积,并因此它是可以由操作者选择/控制的自变量,需要注意的是,A必须适合正在研究的生理室/血管,并且为了满足方程8和9,体素/体素分组必须是各向同性的。方程(11B)指出,如果已知对照体积中流体质量的时间变化速率和流体密度,则可以估计给定图像体素(对照体积)中流体的净流速的大小。这两条信息都可以从动态对比增强CT成像中获得,并且该方法将在下一节中解释。

[0095] 血流示踪剂密度(ρ)的估计。在4D CT流动成像中,随着时间的推移,要监测的流体通常是在大血管或心室中移动的血液。在成像之前,将基于碘的造影剂溶液注射到外周静脉(例如,肘前(antecubital)静脉)处的血流中,以增加CT图像中的血液混浊(可见性)。由于目标区域(例如主动脉)通常与注射部位相距一定距离,因此目标区域中的造影剂溶液与血液充分混合。因此,方程(11B)中的 ρ 是指血液和造影剂溶液的混合物中碘的密度。为了估计对照体积(图像体素)中碘的密度,我们需要知道:i)注射到患者体内的碘的总质量,以及ii)与基于碘的造影剂溶液混合的血液的总体积。

[0096] i)注射到患者体内的碘的总质量由以下方程给出:

$$[0097] \quad M_i = C_o \times D \times V_t$$

[0098] (12)其中 M_i 是以毫克(mg)为单位的碘质量, C_o 是以毫克每毫升(mg/mL)为单元的基于碘的造影剂溶液的原始浓度,D是0-1范围内的造影剂稀释因子,且 V_t 是以毫升(mL)为单位的注射的总造影剂体积。如果造影剂溶液在应用于患者之前被稀释至其原始浓度的20%(例如20%造影剂+80%盐水),则造影剂稀释因子(D)为0.2。如果没有应用稀释,则造影剂稀释因子为1。例如,如果在没有用盐水稀释的情况下将370mg/mL的总共60mL的造影剂溶液注射到患者中,则注射到患者中的碘的总质量等于22,200毫克或22.2克(370mg/mL $\times$ 1 $\times$ 60mL)。

[0099] ii)可以在两步过程中使用时间增强曲线下面积估计与基于碘的造影剂溶液混合的血液体积:

$$[0100] \quad Q = \frac{M_i}{\int C(t) dt} \quad (13)$$

[0101] 其中Q是体积流速,单位为毫升每秒(或升每分钟), M_i 是从方程(12)确定的注射碘的总质量, $C(t)$ 的积分是在对照体积下采样的时间增强曲线下面积,并且单位为(HU $\times$ 秒),其可以利用之前从我们的模体实验中确定的转换因子转换为(mg/mL $\times$ 描)的单位(See A et

al, Medical Physics 2016; 43 (8): 4821)。仅使用首过循环期间(不包括再循环阶段)的数据计算曲线下面积(AUC)。如果时间增强曲线的首过阶段没有被完全覆盖,则可以应用数据外推来估计AUC,因为首过阶段中的动脉时间增强曲线是相对对称的。由于体积流速描述了每单位时间通过的血液体积,因此与碘混合的血液体积 V_i 可以通过以下方程确定:

$$[0102] \quad V_i = Q \times T_{en}$$

[0103] (14) 其中 T_{en} 是对照体积(图像体素)中的信号强度高于基线水平的持续时间,其可以从测量的时间增强曲线以图形方式确定(在模体实验章节中提供了示例)。最后,可以使用以下方程来估计对照体积(图像体素)中的碘密度:

$$\rho = \frac{M_i}{V_i}$$

[0104]

(15)

[0105] 方程(13)至(15)表明,对照体积中碘的密度取决于流速(或速度)。这一点得到以下事实证实,即与在血管中以较慢流速行进的示踪剂相比,以较高流速(或速度)在血管中行进的示踪剂更分散,并与更大体积的血液混合。

[0106] 血流示踪剂质量的时间变化速率(dm/dt)的估计。对照体积(图像体素)中示踪剂质量的时间变化速率可以通过以下方程确定:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{dc}{dt} \times V_f$$

[0107]

(16)

[0108] 其中 dc/dt 是每单位时间图像体素中示踪剂浓度的变化, V_f 是在该时间段内通过图像体素的示踪剂溶液的体积分数。方程(16)可以进一步以这种形式表示:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \left(\frac{\Delta HU}{\Delta t} \times d \right) \times \left(V_t \times \frac{\Delta t}{T_{en}} \right)$$

[0109]

(17)

[0110] 其中 ΔHU 是两个选择的时间点之间的图像体素中的CT数之差; Δt 是所选择的两个时间点之间的时间差; d 是将Hounsfield单位(CT数)转换为示踪剂(碘)浓度的因子(参见 So et al, Medical Physics 2016);如方程(12)中定义的 V_t 是注射到患者中的示踪剂溶液的总体积;如方程(14)中定义的 T_{en} 是图像体素中的信号强度高于基线的持续时间。方程(17)右侧第一个括号内的项给出 dc/dt 。方程(17)右侧第二个括号内的项等于所选持续时间所涉及的示踪剂溶液总体积的分数。

[0111] 从CT图像确定作为时间函数的增强的变化(ΔHU 相对于 Δt)。本文描述了图像重建和相减方法,以检查作为4D CT流动成像的时间函数的体素增强的变化。

[0112] 为便于说明,我们首先考虑以下情形(示例1):假设我们有一名患者的两张CT胸部图像 I_1 和 I_2 ,其分别在造影剂注射后的两个不同时间点 T_1 和 T_2 采集。可以通过减去两张CT图像,即 $I_2 - I_1$ 来获取胸部任何区域中的 ΔHU 。类似地, Δt 可以通过减去两个时间,即 $T_2 - T_1$ 来获取。该方法适用于任何时间间隔。

[0113] 现在我们考虑另一种情形(示例2):CT扫描仪的X射线管在短时间段内连续打开,

以收集患者周围的投影。以用于说明的如下方式用测量的投影(扫描数据)生成患者的一组CT图像:第一张图像是用 0° - 360° 的投影角度采集的投影重建的;第二张图像是用 1° - 361° 采集的投影重建的;第三张图像是用 2° - 362° 采集的投影重建的;等等。当从第二张图像中减去第一张图像(第2张图像-第1张图像)时,生成的图像反映了两张图像之间的时间差,该时间差大致等于它们的数据采集时间差。类似地,第三张和第二张图像的差异图像(第3张图像-第2张图像)反映了大致等于其采集时间差异的时间差异。

[0114] 示例1中所示的方法可以应用于利用前瞻性心电图(ECG)门控对比增强动态成像会话获取的任何图像集,以确定任意两个选定时间点,如动脉或静脉时间增强曲线的造影剂冲入阶段内的时间点之间的 ΔHU 和 Δt ,以用于估计血流速度。这在图9A中得到了进一步的说明,后者显示在前瞻性ECG门控动态CT成像会话中,在相同的心脏时相(例如,15-20秒内每1个或2个心动周期的舒张末期)重建在不同时间点采集的图像;减去两个选定时间点之间的图像得到流速测量所需的 ΔHU 和 Δt 值。如果将这些时间点中任何一个时间点的采集窗口加宽以覆盖整个心动周期,则可以重建对应于不同心脏时相的多组图像(图9B),从中可以使用示例2中所示的方法评估心动周期内流速的变化。

[0115] 示例1或示例2中所示的方法可以结合前瞻性ECG门控或回顾性ECG门控中的一个或两个。从实用的临床角度来看,前瞻性ECG门控有利于CT成像,以最大限度地减少患者暴露于辐射。然而,对于具有较低暴露风险的成像模式,如MRI,可以连续成像/记录造影剂的整个冲入和冲出阶段,并且可以在没有任何前瞻性门控的情况下回顾性门控特定时间点,以分离连续心动周期中的心脏时相或提取单一心动周期的时间点。

[0116] 已经通过实验测试验证了4D血流成像系统和方法。实验测试结果证明了4D血流成像系统和方法确定数种血流特征中的一种或多种的能力。以下实验示例仅用于说明目的,并且不旨在作为限制性描述。

[0117] 实验示例:实验实施例1(模拟实验)。

[0118] 使用模拟实验来测试所提出的用于测量相对于对照体积的流速的算法。在该模拟中,对照体积表示长度为1cm、宽度为1cm和高度为1cm的各向同性图像体素(图10C)。对照体积的横截面积为 1cm^2 (宽度 $\times$ 高度)。x-y平面中的每个灰色双头箭头表示0.2cm(图10A)。对照体积的尺寸没有按比例绘制,以便于在2D视图中示出示踪剂通过对照体积的通道。

[0119] 在时间=0s至时间=14s期间,团注的示踪剂沿从左到右的方向通过对照体积(见顶部灰色箭头)。示踪剂由混合在溶液中的许多微小粒子组成。图中的每个点代表一克微粒子,且每个方形框代表 0.2cm^3 的溶液。

[0120] 根据模拟设置,对照体积中示踪剂质量的时间变化速率可以通过图10D所示的图表表示。基线和峰值之间的时间差约为7秒。采样间隔设置为0.25秒。

[0121] 该模拟实验旨在提供一个简单而现实的情形,以验证所提出的用于各向同性图像体素中流速测量的算法。该模拟中使用的示踪剂的总质量为41克。在现实世界的临床应用中,将浓度为 370mgI/mL 的100mL造影剂溶液注射到患者中并不罕见(37克碘)。示踪剂质量的时间变化速率遵循类似于临床动态对比增强CT成像研究中观察到的团块形状。

[0122] 例如,我们使用在0.25s和7.0s下进行的测量来估计示踪剂相对于对照体积的流速。测量结果汇总在表1中。

[0123] 表1. 模拟实验中估计的流速与理论流速之间的比较。

[0124]	0.25 s 时示踪剂的质量	7.0 s 时示踪剂的质量	示踪剂质量的变化 (dm)	时间变化 (dt)	示踪剂密度 (ρ)	CV 的表面积 (A)	估计的示踪剂流速大小 ($ V $, cm/s)	示踪剂的理论流速 (cm/s)
	0.25	33.0	32.75	6.75	22.78	1	0.21	0.2

[0125] 图10显示,示踪剂溶液的总体积为 1.8cm^3 。由于示踪剂的总质量为 41g ,因此对应的示踪剂密度为 $41/1.8=22.78\text{g}/\text{cm}^3$ 。此外,在数学推导章节中已经表明,计算只需要各向同性对照体积的一个表面的面积。在这种情况下,使用对照体积的入口表面积进行计算。

[0126] 估计的流速为 $0.21\text{cm}/\text{s}$,其与理论流速($0.2\text{cm}/\text{s}$)仅相差5%。细微的差异可归因于用于流量估计的相对较大的采样间隔(0.25s)。

[0127] 实验示例:实验实施例2(流动模体实验)。

[0128] 使用长度为约 1m 且外径为约 1cm (内径为 0.8cm)的塑料吸管来模拟大血管。管的一端连接到造影剂注射泵,且另一端连接到空烧杯(图11)。中空管的中段用胶带向下固定在两个支撑烧杯上,以最大限度地减少其在造影剂溶液通过期间的移动。

[0129] 首先用水将碘化造影剂溶液稀释至其原始浓度的20%(从 $300\text{mg}/\text{mL}$ 至 $60\text{mg}/\text{mL}$)。接下来,经由注射泵以 $6\text{mL}/\text{s}$ 的速度将稀释的造影剂溶液注射到吸管中,并用CT扫描仪以 60bpm 的模拟心率对管的中段进行15次扫描。轴向扫描设置为: 100kV 管电压, 100mA 管电流, 280ms 门架周期。

[0130] 以类似于图9B所示的方式,将每次轴向扫描的采集窗口加宽,以覆盖略多于一个完整模拟心动周期(R-R间期从0到105%)。在每个采集窗口内,投影被连续地收集在塑料管周围。在15次轴向扫描后,用水冲洗导管数次,以确保没有造影剂溶液残留在管中。然后用相同的设置重复实验,不同之处在于将造影剂注射速率改变为 $3\text{mL}/\text{s}$ 。

[0131] 对于每种注射速率,以5%增量的R-R间期,即5%、10%、15%、...、105% R-R间期,在不同心脏时相回顾性重建多组管图像。图12显示了在15个时间点内以75% R-R间期采集的图像集。任意两个连续时间点之间的时间间隔为3秒。

[0132] 再次以 $6\text{mL}/\text{s}$ 和 $3\text{mL}/\text{s}$ 的注射速率重复模体实验,其中碘化造影剂溶液与绿色食品染料混合。将塑料吸管附接到标尺上,并使用秒表来确定与每种注射速率相对应的流速。具体而言,流速估计为溶液行进 25cm 所需的时间(从标尺上的 5cm 标记到 30cm 标记,图13)。

[0133] 测量的两种注射速率($3\text{mL}/\text{s}$ 和 $6\text{mL}/\text{s}$)所对应的时间增强曲线分别如图14A和图14B所示。这些时间增强曲线是从15个不同时间点以5%的R-R间期重建的动态对比增强管图像中测量的。为了说明,造影剂冲入阶段内的两个连续数据点用于估计与每种注射速率相关的造影剂溶液的流速。对于 $3\text{mL}/\text{s}$ 的注射速率,流速计算的选定数据点为#6和#7。对于 $6\text{mL}/\text{s}$,选择的数据点是#5和#6。在每个实验中,用水稀释造影剂溶液,并经由注射泵将大约 1200mg 的碘注射到中空管中。表2总结了从图14A和图14B所示的时间增强曲线中获取的测量结果。

[0134] 表2. 从图14A和图14B中用于计算流速的时间增强曲线中获取的测量结果。

[0135]

	选择第 1 个的时间点处的增强(HU)	选择第 2 个的时间点处的增强(HU)	增强的变化(Δ HU)	时间差(Δt , s)	曲线下面积($\text{HU} \times \text{s}$)	曲线下面积($\text{mg/mL} \times \text{s}$)
3 mL/s	-15.7	476.38	492.08	3	10756.5	430.26
6 mL/s	1.6	496.08	494.48	3	4618.77	184.75

[0136] 图14A和图14B显示,3mL/s和6mL/s注射速率对应的增强的持续时间分别为24秒和12秒。使用方程(13),估计对应的体积流速分别为2.8mL/s和6.4mL/s。估计的体积流速相对于实际体积流速(其为泵注射速率,3mL/s和6mL/s)的微小差异(6.7%)可能与以下事实有关,即在每种情况下,曲线下面积的计算都没有对测量的时间增强曲线进行平滑化(去噪)。对于任何真实世界的临床研究,没有给出任何目标血管中的体积流速,并因此首先从测量的时间增强曲线估计流速是有利的。使用方程(14)和(15),对应于3mL/s和6mL/s注射速率的示踪剂密度估计分别为17.9和15.4mg/cm³。使用方程(16)和(17),对应于3mL/s和6mL/s的每单位时间示踪剂质量变化估计分别为82.0和164.8mg/s。对照表面的面积为0.5cm²。利用这些参数和方程(11),对应于3mL/s和6mL/s注射速率的造影剂溶液在管中的流速估计分别为9.1和21.3cm/s。通过记录彩色造影剂溶液在管中行进25cm(从5cm标记到30cm标记)所需的时间来测量与每种泵注射速率相关的实际流速。表3中提供了图13所示的模体设置中通过4D CT流量技术估计的流速与通过秒表测量的实际流速之间的比较。通过4D CT流动技术估计的流速与用秒表测量的实际流速相当。

[0137] 表3. 对应于两种泵注射速率的流速测量结果

[0138]

注射速率	估计的示踪剂流速大小($ V $, cm/s)	示踪剂的实际流速(cm/s)	估计的流速与实际流速之间的差异
3 mL/s	9.1 cm/s	10.4 cm/s	-1.3 cm/s
6 mL/s	21.3 cm/s	21.2 cm/s	+0.1 cm/s

[0139] 实验示例:实验实施例3(大型动物实验)。

[0140] 实验实施例3A:升主动脉中的流速测量结果。除了模拟(实施例1)和流动模体(实施例2)实验外,还在大型动物研究中测试了4D CT流动技术。研究对象是一只55kg的农场猪。将猪麻醉,并在大剂量注射碘化造影剂溶液后,用临床CT扫描仪(Revolution CT,GE)以仰卧位进行扫描。利用以下这些扫描设置采集心脏的动态对比增强(DCE)图像:100kV管电压、100mA管电流、280ms门架速度、16cm轴向覆盖率。在整个动态CT成像会话中实时记录猪的ECG信号。从30%到85% R-R间期,以5%增量(即30%、35%、40%、...、85%)回顾性重建了多组DCE图像。从以较高R-R间期重建的图像集中减去以30% R-R间期重建的DCE图像集,从而以类似于流动模体实验的方式生成多组差异图像。

[0141] 为了说明,我们首先使用以75% R-R间期(舒张末期)重建的图像集来估计升主动脉中的流速。从22个时间点的升主动脉测量的时间增强曲线如图15所示。选择造影剂冲入阶段内的两个时间点#5和#7用于测量主动脉流速(用于参考,时间点1-4在基线阶段内)。

[0142] 将总共38mL浓度为370mg/mL的造影剂溶液注射到猪中。注射到猪中的碘的总质量为 $370 \times 38 = 14060\text{mg}$ 。表4总结了从图15所示的主动脉时间增强曲线获取的测量结果。

[0143] 表4. 从图15中所示的55kg猪的主动脉时间增强曲线获取的测量结果。

[0144]	时间点 5 处的增强(HU)	时间点 7 处的增强(HU)	增强的变化(Δ HU)	时间差(Δt , s)	曲线下面积(HU $\times$ s)	曲线下面积(mg/mL $\times$ s)
	50	375	325	6	5882.80	235.31

[0145] 仅使用首通数据计算表4中的曲线下面积(不包括再循环阶段)。使用方程(13), 体积流速估计为3585.0mL/min(3.6L/min), 其在心脏输出量的正常范围内。根据时间增强曲线, 首通循环中的增强的持续时间约为23秒。使用方程(14)和(15), 我们估计碘与1374.3mL血液混合, 且血液中碘的密度为10.23mg/cm³。使用方程(16)和(17), 每单位时间碘质量的变化估计为21.48mg/s。将这些参数输入方程(11), 估计升主动脉中的流速为35.0cm/s。

[0146] 用4D CT血流技术估计的这只猪的主动脉流速与其他文献中使用4D血流MRI技术报道的值非常一致。例如, Peper et al. (Peper et al. (2019) An isolated beating pig heart platform for a comprehensive evaluation of intracardiac blood flow with 4D flow MRI: a feasibility study. European Radiology Experimental, 卷3(1), 第1-10页)的文章报道, 在心脏输出量为3.2L/min的分离的猪心脏中, 升主动脉中的流速约为35-40cm/s(参见图16中的箭头)。

[0147] 在Peper的文章中, 报道了七只分离的猪心脏的流速。选择猪心脏#1(图16)与我们的结果进行比较, 因为该心脏的心脏输出量为3.2L/min, 这与我们的猪的心脏输出量(3.6L/min)相似。

[0148] 这一结果表明, 来源于4D CT血流技术的流速与4D MRI血流方法相当。

[0149] 实验实施例3B: 肺动脉中的流速测量。4D CT血流技术也被应用于测量左肺动脉中的流速。图17显示了同一只55kg猪的肺动脉树的MIP(最大强度投影)图像, 以及从左肺动脉测量的时间增强曲线。来自肺时间增强曲线的CT测量结果汇总在表5中。

[0150] 表5. 从图17C中所示的肺时间增强曲线获取的测量结果。

[0151]	时间点 2 处的增强(HU)	时间点 5 处的增强(HU)	增强的变化(Δ HU)	时间差(Δt , s)	曲线下面积(HU $\times$ s)	曲线下面积(mg/mL $\times$ s)
	60	600	540	7	5882.80	235.31

[0152] 主肺动脉分支为左肺动脉和右肺动脉。先前的文献表明, 由于分支的角度, 右肺动脉从主肺动脉接收的血液略多于左肺动脉。假设40%的造影剂溶液进入左肺动脉, 并从左肺动脉时间增强曲线测量参数(表5), 估计左肺动脉的流速为18.5cm/s, 这在用4D MRI血流测量的肺动脉流速的正常范围内(介于9 $\pm$ 2至32 $\pm$ 10cm/s之间, Odagiri K et al SpringerPlus2016;5:1071), 并且与肺动脉流速通常低于主动脉流速(35.0cm/s)的事实非常一致。

[0153] 实验示例: 实验实施例4(流体特征和边界条件的评估)。

[0154] 利用4D CT流动技术获取的流速测量可用于评估血管中的流体特征(例如, 血流是否遵循层流模式)。图18B显示了升主动脉中沿不同流动路径(如图18A所示)的增强随时间的变化。在相同的持续时间($\sim$ 6s)内, 与外围流动路径(ROI 9-10)相比, 两个中心流动路径(ROI 1-4和ROI 5-8)表现出增强的大得多的增加。如方程(11B)和(17)所示, 流速的大小与每单位时间(Δt)增强的变化(Δ HU)成比例。因此, 图18B中的图表有两种含义: 首先, 沿着两个中心流动路径的流速高于沿着外围流动路径的流速; 其次, 沿着中心流动路径的每个体素中的流动速度彼此相对一致。

[0155] 这些发现表明,升主动脉中的血流是层流的,因为它表现出典型的层流模式,其中沿着每个中心路径和不同中心流动路径之间的流速是一致的,并朝着血管的边界逐渐减小(边界条件,参见图19)。

[0156] 使用以下方程计算雷诺数(与雷诺输运定理无关),以独立确认升主动脉中的血流是否为层流:

$$Re = \frac{v \cdot D \cdot \rho}{\eta}$$

[0157]

(18)

[0158] 其中Re是雷诺数,v是以米每秒(m/s)为单位的流速,D是以米(m)为单元的血管直径, ρ 是以千克/立方米(kg/m^3)为单位的血液密度,并且 η 是以 kg/ms 为单位的血液粘度。从上文所示的计算步骤,升主动脉中的流速估计为 35.0cm/s 或 0.35m/s 。升主动脉的直径为 2.0cm 或 0.02m 。先前的文献报道,血液密度和粘度分别约为 $1060\text{kg}/\text{m}^3$ 和 $0.004\text{kg}/\text{ms}$ 。利用这些参数,雷诺数估计为1855。众所周知,如果相关雷诺数小于2300,则血流为层流,并因此,利用4D CT血流技术的测量结果与雷诺数预测结果一致。

[0159] 实验示例:实验实施例5(流动加速度的评估)。

[0160] 雷诺输运定理(RTT)的对照体积分析可用于以优于曲线下面积(AUC)方法的时间分辨率评估血流速度。这是因为RTT方法仅使用时间增强曲线的一部分(例如前斜率)进行流速测量(图9A),而AUC方法需要时间增强曲线中的整个首通阶段进行流速计算。从流动模体实验和大型动物(55kg猪)实验中获取的数据可用于证明可以如何使用图9B所示的方法以甚至更高的时间分辨率评估血流速度和流动模式,从中可以可视化流速(流动加速度)的变化。

[0161] 图20显示了在15个时间点从两个不同的图像重建阶段(5% R-R相对于75% R-R间期)生成的管图像中测量的时间增强曲线。这些图像对应于 6mL/s 的造影剂注射速率。两条时间增强曲线之间的最大差异出现在时间点5和8,分别对应于造影剂“冲入”和“冲出”阶段。

[0162] 从以较高R-R间期重建的图像集中减去5% R-R图像集,即10%-5%、15%-5%、20%-5%、...、105%-5%。从每组差异图像中,测量空心管中的增强,并将其绘制为时间(图像数)的函数。结果如图21所示。

[0163] 图22中显示了聚焦在来自图21的曲线的初始(基线)阶段的局部图。从时间点1到4,不同图像重建阶段之间的增强曲线的差异最小;这是因为造影剂溶液在该时间段内没有到达中空管中。接下来,图23显示了聚焦于来自图21的曲线的造影剂冲入阶段的局部图,其涵盖了时间点4-6。在时间点4-6的这段时间内,不同图像重建阶段之间的增强的差异变得显著,其中增强的最大差异出现在时间点5。

[0164] 仔细观察时间点5可以发现,随着时间的推移,增强变化的程度并不是恒定的。另外,增强的变化速率随着所选的两个图像重建阶段之间的时间差的增加而增加,即95%-5% R-R间期 $\gg$ 10%-5% R-R间期。时间点5的增强的这些差异可以用于生成图24A中的图表。

[0165] 图24A示出了在 6mL/s 造影剂注射速率下,空心管内的增强在1秒内的时间变化速

率。图表的y轴表示相对于参考的5% R-R间期的增强差异(ΔHU)；图表的x轴表示相对于参考的5% R-R间期的时间差(Δt)。

[0166] 在流动模体实验中,模拟的心率设置为每分钟60次,因此整个心动周期(R-R间期)的持续时间为1秒(1000毫秒)。假定与R-R间期中1%的差异相关联的时间差是10毫秒,则可以对应地计算为图像重建选择的任意两个心脏时相之间的时间差。例如,10%和5% R-R间期之间的时间差为50毫秒(ms)。使用这种方法,我们获得了任何特定 Δt 的 ΔHU 值,如图24A所示。对于3mL/s的注射速率,可以以类似的方式生成 ΔHU 相对于 Δt 的图(图24B)。

[0167] 方程(16)表明, $\Delta HU/\Delta t$ 可以转换为 dm/dt ,根据方程(11B),其与流速成比例。因此,图23所示的图可用于评估流速(流动加速度)的时间变化速率。

[0168] 如图24B所示,在3mL/s的注射速率下,造影剂溶液在管中的流动大致稳定,因为连续时间间隔之间流速的时间变化速率相对恒定(每个间隔 $\sim 0.05s$)。相比之下,造影剂溶液在管中以6mL/s的注射速率流动明显加速,但还不是紊流,其特征是流速的随机(混乱)变化。6mL/s下的流动加速度似乎不是随机的,只有一个时间点除外(图24A所示图表中0.7sec时的小颠簸)。由于紊流的可能性随着流速而增加,6mL/s的流动可能介于稳定和紊流之间(过渡状态)。

[0169] 实验示例:实验实施例6(将绝对流速分解为其分量)。

[0170] 图15所示的猪升主动脉的时间增强曲线可用于进一步说明可以在非常小的时间间隔内测量绝对流速。如在大型动物实验章节中所讨论的,使用时间点5和7之间的数据(在6秒的时间间隔内的造影剂冲入阶段内)来计算猪的升主动脉中的流速。使用时间点5和6以及时间点6和7重复升主动脉的相同区域中的流速测量。结果汇总在表6中。

[0171] 表6. 测量的升主动脉中的流速与跨越图15所示的动脉时间增强曲线的不同时间间隔的数据的比较。

[0172]	选择的时间点	5和6	6和7	5和7
	时间间隔(s)	3	3	6
	流速($ V $, cm/s)	13.5	21.5	35.0

[0173] 很明显,与时间间隔“5-6”和“6-7”相关的流速之和等于与时间间隔“5-7”相关的流速。这一结果表明,根据为计算选择的时间间隔,流速可以分解成更小的分量。

[0174] 这一概念可以通过以下类比来理解:假设有一辆汽车可以在5秒内从0加速到100km/h。这意味着,当在时间零处踩下脚踏板时,汽车将在五秒钟后达到100km/h的速度。假设汽车方向没有变化,并且在这5秒的间隔内汽车速度的变化是恒定的,那么每一秒标记处的汽车速度应该是:20km/h(1s处)、40km/h(2s处)、60km/h(3s处)、80km/h(4s处)、100km/h(5s处)。在每一秒标记处,汽车速度的对应变化应为:+20km/h(1s处)、+20km/h(2s处)、+20km/h(3s处)、+20km/h(4s处)、+20km/h(5s处)。后者可以解释如下:在 $t=1s$ 处,相对于 $t=0s$,以20km/h增加;在 $t=2s$ 处,相对于 $t=1s$,以20km/h增加;在 $t=3s$ 处,相对于 $t=2s$,以20km/h增加,或者相对于 $t=1s$,以40km/h增加,等等。

[0175] 从这个类比的角度来看,与时间间隔“5-6”相关的主动脉流速表明,相对于时间点5,时间点6处为13.5cm/s的增加。类似地,与时间间隔“6-7”相关的主动脉流速表明,相对于时间点6,时间点7处为21.5cm/s的增加,或者相对于时间点5为35.0cm/s的增加。

[0176] 实验示例:实验实施例7(血管的流速分布中心脏引起的脉动的重建)。

[0177] 在非常小的时间间隔内评估流速的能力有助于生成整个心动周期(从收缩期到舒张期)内血管的流速特征。图25显示,在一次心跳内,在猪升主动脉中测量的时间增强曲线与用基于导管的技术侵入性获取的人类升主动脉中的流速特征非常相似。基于上述讨论,我们可以使用雷诺输运定理的对照体积分析来从该时间增强曲线构建流速特征。

[0178] 这种脉动不仅在大血管的流速特征中观察到,而且在从小得多的血管获取的曲线中也观察到。图26C显示,两个层面位置处的胸内动脉的时间增强曲线(图26A所示的顶部层面部分)也表现出明显的脉动。曲线的波动是心脏效应的结果,且来自随机噪声的贡献最小。这一点得到以下事实证明,即从图26D所示腹部脂肪区域获取的曲线(图26B所示的CT层面图像)没有表现出这种波动。图26C和图26D的曲线是用具有相同CT数范围(300HU)的Y轴绘制的,以便于视觉比较。

[0179] 实验示例:实验实施例8(心脏腔室或靠近心脏的主动脉的流速特征中心脏引起的脉动的重建)。

[0180] 雷诺输运定理的对照体积分析,结合前面章节中详细介绍的图像重建和相减方法,可用于评估心脏腔室中的流速和流动模式。以下实例来源于在单次造影剂溶液团注注射后在单个心动周期内采集的一组猪心脏的动态对比增强(DCE)图像。CT成像设置为:100kV管电压、100mA管电流、280ms门架速度、16cm轴向覆盖。在动态成像会话期间实时记录猪的ECG信号。以5%增量的30%-85% R-R间期对DCE心脏图像进行回顾性重建。从以其他R-R间期重建的图像集中减去以30% R-R间期重建的DCE图像集,从而以类似于流动模体实验的方式生成不同的差异图像集(差异图像的示例如图27B所示)。

[0181] 图28至图31显示了从对应的差异图像(图27B所示的差异图像的示例)测量的心脏或心脏近端主动脉不同区域中的增强随时间的变化。在心脏或主动脉的同一区域中, Δ HU相对于 Δt 的图显示出相似的振荡模式,并且与在心脏或主动脉的其他区域中测量的图不同。

[0182] 图28显示了升主动脉的两个区域(如图28A所示)中的增强随时间的变化。两张 Δ HU相对于 Δt 图(如图28B和图28C所示)显示了关于收缩期(30% R-R间期)的类似增强变化模式。朝向收缩末期(图28B中标记的第1阶段),从左心室喷出的造影剂溶液到达升主动脉中,因此增强最初有所增加。然后,造影剂溶液从升主动脉移动到降主动脉,导致升主动脉中的增强减小(图28B中标记的第2阶段)。后来,主动脉中的逆行流(回流)将一部分造影剂溶液推回升主动脉中,导致朝向舒张期升主动脉的增强增加(80% R-R间期,图28B中标记的第3阶段)。

[0183] 图29显示了主动脉弓的两个区域(如图29A所示)中的增强随时间的变化。两条 Δ HU相对于 Δt 曲线(如图28B和28C所示)都显示出“抖动(jiggling)”模式,其与升主动脉相关曲线中表现出的振荡模式非常不同(图28)。每条曲线中“抖动”的幅度与其他曲线不同。这种“抖动”模式反映了造影剂溶液在主动脉弓中的随机混合,后者是弯曲狭窄而尖锐的区域,并且是左颈总动脉和头臂动脉的入口。

[0184] 图30和图31显示了相对于左心房的两个区域(如图30A所示)和左心室的两个区域(如图31A所示)中的收缩期的增强随时间的变化。与左心房相关的两条 Δ HU相对于 Δt 曲线(如图30B和图30C所示)都显示相对于收缩期,增强随时间的逐渐降低。在收缩期和舒张期之间的时间内,血液从左心房移向左心室,因此左心房中的造影剂溶液量减少,这从而减少

了该腔室中的增强。相比之下,左心室中测量的 ΔHU 相对于 Δt 曲线(如图31B和图31C所示)显示,由于收缩状态期间心肌的挤压,最初增强的较大增加(图31C中标记的第1阶段)。然后当从左心室泵出一部分造影剂溶液时,增强减少(图31C中标记的第2阶段)。然后通过来自左心房的造影剂溶液重新填充该腔室,补偿升主动脉造影剂溶液的损失(图31C中标记的第3阶段)。

[0185] 图32显示了使用雷诺输运定理(RTT)来评估心动周期期间血管中流速的时间变化。图32说明了如何将RTT应用于重建的图像数据,以生成人类患者中心动周期内左心室流出道(LVOT)的流速特征。静脉团注注射造影剂溶液(50mL, 350mgI/mL浓度)后,开始在整个心动周期内利用回顾性心电图(ECG)门控进行覆盖整个心脏的短暂的对比增强的CT cine 扫描(关于说明参见图9B)。在CT采集期间,患者的心率为每分钟50次,因此整个心动周期的持续时间为1.2秒。在心脏时相中从扫描数据中以5%-95%的R-R间期,以10%增量对心脏图像进行回顾性重建(即总共重建了10个图像集)。在每组心脏图像中,在胸骨旁长轴视图中,将目标区域(ROI)放置在LVOT中(图32A;ROI另外用黑色箭头标记),并测量每张图像的ROI中的CT数。将CT数(采用Hounsfield单位,图32B)用于利用RTT方法推导LVOT中的绝对流速(以米/秒为单位),如前面章节中所示,并针对时间变化进行绘制,以产生心动周期内的流速特征。来源于动态CT(图32C)的所得流速特征与利用多普勒超声心动图独立获得的血流特征(图32D;用虚线标记的波和用实线标记的E波)在E波和A波的大小以及流速特征的总体形状方面高度相似。图32D是先前发表的(e-echocardiography.com),并包括在本文中仅用于比较。

[0186] 实验示例:实验实施例9(绝对流速相对于相对流速测量)。

[0187] 实验实施例表明,使用利用雷诺输运定理的对照体积分析导出的绝对流速可以用于评估血流特征的可靠和有效的工具。实验实施例还表明,流速与示踪剂(碘)质量的时间变化速率成比例,后者可以从自动态对比增强CT图像测量的增强的时间变化速率($\Delta \text{HU}/\Delta t$)转换而来。因此,可以仅基于增强的时间变化速率来评估相对流速。例如,图18B表明,根据增强的时间变化速率的其相对差异,血管壁边界附近区域中的主动脉流速低于中心区域中的流速。

[0188] 然而,尽管相对流量评估有利地适用于比较同一血管内不同流动路径之间的流速,但它对于不同血管之间以及相互独立的研究之间的比较可能不可靠。关于相对流速评估的注意事项的说明性示例可以从流动模体实验中收集。图14A和图14B显示了在不同注射速率下与两次单独的团注注射相关的时间增强曲线。在与两种注射速率相关的造影剂冲入阶段内增强的时间变化速率在两种泵注射速率之间几乎相同(参见表2)。具体而言,在同一时间间隔内,增强的百分比差异仅为0.49%(492.08相对于494.28HU)。然而,两种泵注射速率之间的绝对流速的百分比差异为80.3%(9.1cm/s相见21.3cm/s-参见表3)。

[0189] 说明相对流速评估的注意事项的另一示例是猪的主动脉和肺动脉流速之间的比较。实验实施例3A和3B确定升主动脉和左肺动脉中的绝对流速分别为35.0cm/s和18.5cm/s(主动脉流量比左肺动脉流量快约2倍)。表4和表5显示对应于主动脉和左肺动脉的 $\Delta \text{HU}/\Delta t$ 分别为51.4(325/6)和77.1(540/7)。因此,仅基于它们在 $\Delta \text{HU}/\Delta t$ 的差的两种不同血管之间的相对流量比较可能不可靠。

[0190] 实验示例:实验实施例10(收缩压梯度)。

[0191] 生成整个心动周期内血管的流速特征的能力具有有用的诊断应用。一个例子是评估LVOT和升主动脉之间的收缩压梯度,以表征不同的心脏状况,如主动脉狭窄。图32中表征的研究患者再次用于在这里进行说明。为了评估穿过主动脉瓣的收缩压梯度,以与LVOT相同的方式生成升主动脉中的流速特征-在胸骨旁长轴视图中,将目标区域(ROI)放置在升主动脉根部上方(图33A;ROI另外用黑色箭头标记),以获得收缩期期间每个心脏时相的CT数(从5%到45% R-R间期,图33B)。然后,利用前面章节中描述的RTT方法,从对应的CT数得出每个心脏时相的主动脉流速(图33C)。接下来,将LVOT和升主动脉的流速特征从5%到0% R-R间期线性外推,以估计对应的初始流速(图33D)。本研究需要外推法,因为在5% R-R间期之前没有重建心脏图像。从图33D可以看出,在收缩期期间,主动脉流速远高于LVOT流速。接下来,用伯努利方程估计整个收缩期LVOT和升主动脉之间的收缩压梯度,该方程描述了沿着血管的任意两个选定点A和B处的流速和压力之间的关系,并具有以下数学形式:

$$[0192] \quad P_A + \frac{1}{2}\rho V_A^2 + \rho gh_A = P_B + \frac{1}{2}\rho V_B^2 + \rho gh_B + P_L \quad (19)$$

[0193] 其中 P_A 和 P_B 分别是A和B处的血压; V_A 和 V_B 分别是A和B处的血流速度; ρ 是血液的密度,并且大约等于 $1.06\text{g}/\text{m}^3$;g是重力加速度,并且大约等于 $980\text{cm}/\text{s}^2$; h_A 和 h_B 是A和B相对于参考点的垂直高度。可以选择位置A作为参考点,使得 h_A 可以为零; P_L 是由于血液的粘度和对血管表面的摩擦而造成的压力损失。 P_L 可以用2019年5月16日提交的共同所有的第PCT/CA2019/050668号PCT申请中描述的方法来估计。方程(19)可以重新排列为以下形式:

$$[0194] \quad \Delta P = P_B - P_A = \frac{1}{2}\rho(V_A^2 - V_B^2) - \rho gh_B - P_L \quad (20)$$

[0195] 从方程(20)可以看出,可以从收缩期内每个心脏时相的LVOT和升主动脉的流速估计穿过主动脉瓣的收缩压梯度。在CT扫描之前,用血压袖带非侵入性地测量研究患者的血压。发现收缩压为175mmHg,并且该读数被认为与35% RR间期的主动脉压相同。使用伯努利方程估计同一心脏时相LVOT的血压为198.36mmHg。该心脏时相被用作参考点,从而以类似的方式利用伯努利方程来估计LVOT和升主动脉之间的收缩压梯度。图33E显示了LVOT和升主动脉的压力曲线。在图33E中也标记了最大压力梯度。这些曲线与利用有创心脏导管插入术获得的曲线高度相似(图33F)。在我们的研究患者中,LVOT和主动脉之间的平均收缩压梯度在20-30mmHg之间,这与通过多普勒超声心动图独立证实的中度主动脉狭窄相关水平一致(平均压力梯度为37mmHg)。相比之下,图33F所示的较高收缩压梯度(>40mmHg)表明患者患有严重的主动脉狭窄。正确引用了图33F的来源,并且该图包括在本文中仅用于比较。图33F是先前发表的(Geske et al., JACC Cardiovascular Interventions, 2012),并且包括在本文中仅用于比较。

[0196] 实验示例:实验实施例11(血管硬度)。

[0197] 上述心脏引起的脉动图(例如图25A和图26C)揭示了心动周期(心跳)内增强的时间变化。可以使用4D血流成像方法将增强转换为流速(或流动速度),然后可以使用伯努利方程(例如,如2019年5月16日提交的共同所有的第PCT/CA2019/050668号国际PCT申请中所

述的,其将流动压力和血流储备分数 (FFR) 描述为可量化的血流特征)。转换后,可以获得显示心动周期内血管中的流动压力的时间变化的图,其可以评估与van Varik et al. (van Varik et al. (2012) Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. Frontiers in Genetics, 第3卷, 第1-10页) 的图4中所示的动脉硬度的波形模式相当的血管硬度。从图4中可以看出,正常动脉的流动压力特征与硬化动脉的不同。因此,该技术将可用于评估血管的硬度,例如老年高血压患者中的血管硬度。

[0198] 动脉硬化是指动脉(例如主动脉)随着血压的变化逐渐失去其扩张和收缩的能力(图34A)。

[0199] 动脉硬化的增加被认为与衰老和动脉硬化有关,并且与高血压和其他不良心血管系统事件密切相关。动脉硬化的潜在病理生理学是复杂的,最近的研究表明,全身炎症可能在血管重塑过程中发挥重要作用。由此,硬化可能同时发生在一种以上类型的大动脉中。可以通过利用超声测量脉搏波速度 (PWV) 对动脉硬化进行非侵入性评估。PWV通常测量为血压脉冲从颈动脉传播到股动脉的速度。如果这些动脉没有在动态CT扫描中成像,则RRT方法可以提供一种替代方法,以通过量化心动周期期间血管壁附近的流速变化来评估动脉硬化。这种方法的基本原理是基于这样一种假设,即血管弹性的降低会导致血管壁的脉动程度较小,其从而导致邻近血管壁的血流波动较小(幅度较小)。使用两项患者研究来说明这种方法用于评估动脉硬度的可行性。一名患者的收缩压 (SBP) 为130mmHg,其处于高血压前期的压力水平。另一名患者的SBP为175mmHg,其处于2期高血压的压力水平。与另一名患者相比,后一名患者更容易患上动脉硬化。两名患者都利用回顾性ECG门控进行了覆盖整个心动周期的短暂的对比增强CT cine扫描(如图9B所示)。在心脏时相,以10%增量从5%到95% RR间期对心脏图像进行回顾性重建(即生成10个心脏图像集)。在每个患者中,将三个ROI放置在升主动脉壁附近,处于大致相同的层面位置。如有必要,对ROI进行最低限度的调整,以适应心动周期期间血管壁的移动。记录与每个心脏时相对应每个ROI中的CT数(采用Hounsfield单位)。使用前面章节中描述的RTT方法得出每个心脏时相的每个ROI中的流速。如图34C和图34D所示,与SBP较低的患者(130mmHg,图34D)相比,在SBP非常高的患者(175mmHg,图34C)中,在心动周期内,每个ROI中的主动脉流速波动较小。波动的差异在心脏收缩时的收缩期(5%-45% RR间期)尤为显著。在SBP为175mmHg的患者中,在10个心脏时相的三个ROI中,流速的标准偏差为13.34cm/s,其与SBP为130mmHg(标准偏差为23.23cm/s)的患者相比要低得多,这进一步表明收缩压高得多的患者主动脉更硬。该实施例11中的数据表明,动态CT与RTT方法相结合可以提供一种定量评估不同动脉中的硬化的新方法。此外,图17A至图17C所示的临床前示例说明了所提出的RTT方法可以应用于主动脉以外的血管,如肺血管。

[0200] 实验示例:实验实施例12(估计有效孔口面积的大小)。

[0201] 主动脉瓣面积 (AVA) 是用于主动脉狭窄的解剖评估的参数。在主动脉狭窄中,AVA内定义的孔可能变窄,导致从左心室流向升主动脉的血流减少。AVA可进一步分为几何孔口面积 (GOA) 和有效孔口面积 (EOA)。GOA是指瓣膜孔的解剖面积,而EOA是收缩静脉的横截面积,收缩静脉是以高速层流为特征的最窄的中心流动区域。GOA与EOA不相同(图35A;如Saikrishnan et al., Circulation, 2014中所示)。EOA代表升主动脉中穿过狭窄主动脉瓣的压力梯度最大的区域,并由此被认为是比GOA更可靠的用于评估主动脉狭窄的度量。EOA

通常在临床环境中用多普勒超声心动图进行评估。常规CT可以测量GOA,但不能测量EOA。然而,本文所述的RTT方法可能有助于用CT描绘EOA。患者研究如图35所示,以用于说明。静脉团注射造影剂溶液后,每1个或2个舒张期利用前瞻性ECG门控对患者进行动态对比增强CT扫描(扫描方案参见图9A,以用于说明)。扫描的总持续时间约为30秒。图35B显示了在与升主动脉中造影剂的冲入阶段相对应的一个时间点重新格式化为冠状视图的对比增强心脏图像。在重新格式化的心脏图像中,将多个目标区域(ROI)放置在升主动脉中。这些ROI被进一步分类为两条中心参考线内的第一组ROI和两条中心线外的第二组ROI。图35C中的图表显示了这些ROI中平均CT数在对应于造影剂冲入阶段的短持续时间内的变化(EOA图是测量的中心参考线内所有ROI 4-15的CT数值的平均值;类似地,外部EOA图是中心参考线外所有ROI 26-35的平均值)(即方程17中的 $\Delta HU/\Delta t$)。随着时间的推移,两条中心线内的ROI表现出CT数的稳定增加。相反,位于两条中心线之外的ROI在同一时间段内显示出平均CT数的相对不稳定变化。如前面章节中解释的,CT数的时间变化速率($\Delta HU/\Delta t$)与流速密切相关,并且随着时间的推移,HU的稳定增加意味着稳定的流速,这是层流的特征。如本实施例开头所述,EOA是以高速层流为特征的区域。因此,用RTT方法导出的相对或绝对流速可用于估计EOA的大小。为了进一步说明,图35D描绘了同一患者升主动脉中的近似EOA区域。EOA的直径估计为该区域的上尺寸和下尺寸的平均值(分别为10mm和8.8mm,且平均值为9.4mm)。假设EOA为圆形,如图35A中的示意图所示,估计EOA面积为 69mm^2 或 0.69cm^2 。相比之下,通过多普勒超声心动图评估的EOA为 0.7cm^2 。这一发现表明,使用利用动态CT采集评估的相对或绝对流速来确定EOA是可行的。通过比较放置在假定的预期EOA位置的任一侧(升主动脉侧相对于LVOT侧)的ROI的流体特征,可以将EOA定位在AVA内,因为放置在升主动脉侧的ROI将表现出相对较大的紊流模式,而放置在LVOT侧的ROI将表现出相对更大的稳定流动模式。

[0202] 实验示例:实验实施例13(组织中的灌注-血流)。

[0203] 由于4D血流成像方法可以评估流速(mL/min),因此如果下游组织(例如心肌)的质量已知,则可以计算灌注(单位为 mL/min 每克)。一种基于校准和血容量来估计组织质量的方法正在测试中。Motwani et al. (Motwani et al. Systolic versus Diastolic Acquisition in Myocardial Perfusion MR Imaging. Radiology, 卷262(3), 第816-823页)表明,收缩和舒张灌注测量可能具有不同的意义(参见Motwani et al.的图2)和诊断准确性(参见Motwani et al.的图5中的ROC)。没有可用的CT或MR灌注方法能够提供足够高的时间分辨率来评估单一研究中的收缩和舒张灌注。因此,本文所述的灌注评估技术将是对当前可用技术的新改进。

[0204] 实验实施例清楚地表明,RTT方法可用于评估大血管(如主动脉)中的流速。RTT方法也可以扩展到评估毛细血管水平的流速(组织灌注)。虽然CT或MRI没有足够的空间分辨率来成像单一毛细血管,但小组织区域中的单一毛细血管可以集中在一起作为单一血管,以利用RTT方法评估平均流速(图36A)。该应用的一个重要步骤是正确估计进入所选目标组织区域中的示踪剂溶液的体积。图36中提供了一个示例进行说明。患者在静脉内团注射造影剂后,利用每1个或2个舒张期触发的前瞻性心电图进行动态对比增强CT扫描(扫描方案参见图9A,以用于说明)。图36B显示了冲入阶段期间的一个时间点的对比增强心脏图像,以及放置在图像中的ROI。对应的时间增强曲线如图36C、图36D和图36E所示。

[0205] 大约2%的注射示踪剂总质量($13475\text{mg} \times 0.02 = 269.5\text{mg}$)被分配至包括右冠状动

脉(RCA)在内的每条主要冠状动脉。后降动脉(PD)是远端RCA的一个分支,并且向心脏下壁供血。发现心脏下壁的总面积为 2784mm^2 。放置在下壁内的心肌ROI为 15mm^2 (图36B),其约为下壁总面积的0.5%。假设分配至RCA的示踪剂的50%也分配至PD(基于RCA中分支的半径的假设),并且假设通过PD的造影剂的体积均匀分布在下壁中,则分配在心肌ROI中的碘示踪剂的总质量估计约为0.7mg。人类心脏的心肌中的平均毛细血管密度约为2200毛细血管/ mm^2 (Rakusan K et al, Circulation 1992;86:38-46)。由于毛细管的平均半径约为 $5-10\mu\text{m}$,因此所选心肌ROI中毛细管的总横截面积估计为 0.04cm^2 。连同冲入阶段期间CT数的时间变化速率,所选心肌ROI中的流速估计为 0.134cm/s 或 1.34mm/s 。该流速大小在先前出版物中报道的毛细管流速范围内($\sim 0.5\text{mm/s}$ 至 1.5mm/s)(Ye F et al, Journal of Biomedical Optics 2020,25(1):016003;Ivanov KP et al, Microvascular Research 1981,22(2):143-55;Diem et al. Biophysical Journal 2019,117:2316-2323)。如果总心肌质量(以克为单位)是已知的,则每单位质量组织的流动速度或流速也可以通过估计与所选心肌ROI相对应的组织质量来导出。

[0206] 实验示例:实验实施例14(非各向同性的体素)。

[0207] 如方程(11B)中所示,流速 V 取决于作为对照表面面积的 A 。 V 与 A 成反比的事实可以通过连续性原理来解释(例如,较小的管腔产生更快的血流速度,以保持相同的体积流速)。在数学推导章节中,可以通过选择用于图像分析的各向同性体素(x 、 y 和 z 方向上的相同维度)来进一步简化方程(参见方程(8B)-方程(9)的演进)。该实验实施例14表明,即使目标区域是非各向同性的,RTT方法也会起作用。在静脉团注射造影剂后,每1个或2个舒张期利用前瞻性ECG门控对该研究患者进行动态对比增强CT扫描。图37A和图37B显示了造影剂冲入阶段期间的两个时间点的短轴方向上的升主动脉。所选的两个时间点相隔约4秒。所选短轴层面在主动脉瓣上方的大致位置如图37C中的冠状视图所示。研究患者患有严重主动脉狭窄,EOA(有效瓣口面积)约为 $\sim 0.5\text{cm}^2$ (50mm^2)。短轴图像中的圆形ROI表示升主动脉中EOA的大致大小。圆形ROI内的16个小方框是覆盖EOA的各向同性体素。圆形(非各向同性的)ROI和方形各向同性的ROI中的两个选定时间点之间CT数的时间变化速率分别如图37D和图37E所示。从图中可以看出,圆形ROI中的 $\Delta\text{HU}/\Delta t$ 非常接近方形/各向同性的ROI中的平均 $\Delta\text{HU}/\Delta t$ (图37E中的黑线;图37E的浅灰色线是单个各向同性ROI的 $\Delta\text{HU}/\Delta t$ 图)(28.56相对于 30.09HU/s)。由于 $\Delta\text{HU}/\Delta t$ 与 V 成比例,每个各向同性ROI中的流速大约比圆形ROI高16倍(因为每个方形ROI的面积大约是圆形ROI的 $1/16$)。可以将每个方形ROI中的流速进行组合,以获得EOA中的总流速。在这种情况下,总 A 比每个方形ROI的 A 大16倍,因此总流速比每个方形ROI的流速低16倍,这应该等于用圆形ROI估计的流速。总之,该实施例14表明,如果可以适当考虑面积,RTT方法可以应用于各向同性和非各向同性目标区域,以评估流速。 A 的选择可能取决于诸如目标血管的管腔大小的因素。

[0208] 上面已经描述了用于4D血流成像的方法或系统的几个示例性变型。下文描述了进一步的变型和修改。此外,下面还描述了用于配置变型和修改的指导关系。本领域技术人员设想并将认识到进一步的变型和修改。应当理解,提供指导关系和说明性变型或修改是为了增强本领域技术人员的理解,且不在作为限制性陈述。

[0209] 例如,图2所示的4D血流成像方法20仅是说明性的,且不应被视为限制4D血流成像方法,因为图2中所示的一个或多个步骤可以根据具体实施的需要替换或移除。例如,在特

定实施方式中,对象的CT扫描可能在地理上或时间上偏离图像重建。所设想的变型4D血流成像方法的一个示例包括来自CT扫描的投影数据和在前一阶段发生的图像重建,并且重建的图像被存储用于在以后的日期进行分析或由第三方进行分析。可以通过获得存储的图像数据来启动变型4D血流成像方法。然后可以从存储的图像数据中提取造影剂信号数据,任选地不明确地识别图像数据中的靶标血管。基于造影剂信号数据生成时间增强曲线,该时间增强曲线具有从在造影剂信号数据的增加阶段期间获得的数据点绘制的上坡,以及从造影剂信号数据的下降阶段期间获得的数据点绘制的下坡。然后根据图6所示的相同方法步骤确定流速值。

[0210] 再例如,4D血流成像方法和系统不限于计算机断层扫描(CT)扫描,并且可以容易地适用于其他成像模式,后者具有足够的空间分辨率来对血管成像,并且表现出作为ROI中存在的造影剂质量的函数的ROI中信号强度的成比例增加(更多的造影剂或示踪剂导致ROI中的更高信号),包括MRI和其他X射线成像技术(即,除了CT成像之外的X射线成像技术),包括例如荧光透视。基于X射线的扫描是一种医学成像形式,包括高频电磁信号的传输,该高频电磁信号在通过对象身体时衰减,剩余信号由检测器捕获以用于后续分析。实验实施例的数据是用单能量CT(SECT)扫描仪采集的。大多数临床CT扫描仪使用单能量采集。然而,也可以使用双能量CT(DECT)扫描仪。双能量CT是指用于扫描物体的两个X射线能量源,而不是单一X射线能量源。现有文献表明,双能量CT可以像单能量CT一样进行动态CT采集。从图像处理方面来看,没有本文描述的变化和方法如RTT方法可以应用于SECT和DECT。

[0211] 基于X射线的扫描的替代方案是磁共振成像(MRI),它具有公认的医学成像应用,包括例如诊断诸如脑、肺、肝、肌肉和心脏等软组织中的疾病的成像。MRI扫描涉及对患者施加磁场和传输射频脉冲。共振能量由患者发射,并由接收器/检测器拾取,后者捕获扫描数据用于后续分析。为了提高图像清晰度,X射线扫描和MRI扫描都涉及经口或静脉内向患者给予造影剂。用于X射线成像技术的造影剂包括例如基于碘的造影剂。用于MRI成像技术的造影剂包括例如基于钆的造影剂。从基于X射线的扫描仪设备/系统获取的扫描数据通常被可互换地称为扫描数据或投影数据,而从MRI扫描仪设备/设备获取的扫描数据通常被称为扫描数据。因此,术语扫描数据被理解为包括术语投影数据。

[0212] 本文所述的RTT方法是用静脉内团注注射基于碘的造影剂后获得的动态对比增强CT成像数据证明的,并且该方法也适用于静脉内团注注射基于钆(Gd)的造影剂后获得的动态MRI成像数据。我们利用在共同所有的第PCT/CA2019/050668号PCT申请(2019年5月16日提交)中的一项临床前研究表明,可以以与动态对比增强CT成像类似的方式从动态对比增强MRI成像中获得目标区域中的时间增强曲线。此外,信号强度随时间的变化(例如 T_1 弛豫时间)是由目标区域中Gd造影剂的移动引起的,并且信号改变的幅度与基于Gd的分子(示踪剂)的浓度密切相关。当使用低浓度的Gd造影剂时,目标区域中MRI信号强度和造影剂浓度的变化表现出相对线性的关系,这有助于用RTT方法估计示踪剂质量的时间变化速率(方程11中的 dm/dt),以导出流速。

[0213] 用于各种成像模式的造影剂(也称为示踪剂)在当前的文献中已经建立,并且仍然是开发新替代品的活跃领域。4D血流成像方法和系统可以适应造影剂和成像模式的任何合适的组合,只要成像模式提供足够的时间和空间分辨率来对目标心血管系统进行成像,例如目标血管或目标血管的一部分,或者目标心脏腔室或目标心脏腔室的管腔的一部分。

[0214] 4D血流成像方法和系统被认为是4D(四维的),因为重建的3D(三维的)图像数据与有利的时间分辨率相结合。通过利用雷诺输运定理调整以改善如本文所述的扫描数据(例如,采集自CT或MRI扫描)的时间分辨率的对照体积分析提供的有效图像处理不需要局限于3D图像数据,并且也可以应用于其他类型的图像数据,如2D(二维)图像数据。因此,尽管本文所述的血流成像技术的应用可以在4D成像中找到显著的用途,但其不限于4D成像,并且可以非常容易地适应诸如2D成像的其他成像模式以提高时间分辨率。

[0215] 4D血流成像方法和系统被认为是4D(四维的),因为与3D图像数据相结合的有利的时间分量,并且更特别地,3D图像数据的有利的精细时间分辨率。4D血流成像方法和系统的特征在于精细的时间分辨率,其基于在增强的增加阶段或下降阶段期间的增强变化的确定,该增强变化可以以非常短的时间间隔计算,包括小于3秒、小于2秒、小于1秒、小于0.5秒或小于其间的任何时间间隔的时间间隔。通过利用雷诺输运定理调整的对照体积分析提供的有效处理与通过CT成像(或诸如MRI的其他成像模式)提供的扫描数据的足够的时间分辨率相结合,以可能接近实时评估的非常精细的时间分辨率提供对所选图像体素中的血流特征的跟踪。因此,4D血流成像方法和系统可以被认为提供了接近实时的评估,因为可以在小于1秒的短时间间隔内跟踪血流的变化。对于相对流量评估,由于不需要曲线下面积计算,因此处理时间可以接近实时,因为从流量事件的实时到处理和提供流量事件的血流特征的评估的延迟可以小于10秒、小于5秒、小于2秒或小于其间的任何时间。然而,对于绝对流量评估,处理时间并不接近实时,因为从流量事件的实时到处理和提供流量事件的血流特征的评估的延迟通常大于10秒。处理延迟小于当前可用的4D血流技术,通常实现小于600秒、小于300秒、小于180秒、小于120秒、小于60秒或小于其间的任何时间的处理时间。在提供批量计时的情况下,从提供血流特征评估的实时事件开始的延迟将通常将小于60分钟、小于30分钟、小于15分钟、小于10分钟或小于其间的任何时间。

[0216] 4D血流成像方法和系统包括在所获取的图像数据(即,所获取的像素数据)中选择靶标体素,以及在所选择的体素中分析像素数据。虽然体素为体积成像提供了精度,但基于体素的评估也可能因大数据集而处于不利地位,考虑到普通计算机的带宽,这些大数据集难以管理。本文所述的系统和方法提供了对大数据文件的有效操作,其允许使用通用计算机,以接近实时的评估进行交互式可视化和精细的时间分辨率。

[0217] 体素是体积的最小3D元素,并且通常表示为立方体或长方体,具有高度、宽度和深度维度(或3D笛卡尔坐标 x 、 y 和 z 维度)。正如2D图像由几个像素(表示为正方形,具有高度和宽度,或 x 和 y 维度)组成,并且像素越小,图片质量越好,同样的概念也适用于3D数据体积。在数据采集中,每个三维体素表示特定的X射线吸收。被称为各向同性的体素意味着各向同性体素的所有维度都是相同的,并且通常各向同性体素是完美的立方体,在所有方向上具有均匀的分辨率。相反,被称为各向异性或非各向同性的体素意味着各向异性体素不是完美的立方体,使得体素的所有维度都不相同(即,各向异性体素的至少一个维度不同于其他维度),或者各向异性体素包括部分体素单元(通常多于一个体素单元)。本文描述的系统和方法提供了对图像数据的有效操作,其允许利用选择各向同性或非各向同性靶标体素中的一个或两个来进行操作。

[0218] 术语ROI和靶标体素是相关的,因为重建的3D图像数据中的ROI将包括靶标体素或相邻目标体素块。在重建的2D图像数据中,ROI将包括靶标像素或相邻靶标像素块,并因此

术语ROI和靶标像素也是相关的。术语体素和像素是相关的,因为体素是像素的3D模拟。体素大小与像素大小和层面厚度都相关。像素大小取决于视场和图像矩阵。

[0219] 所选择的各向同性靶标体素可以是单个各向同性体素或邻近或相邻体素的连续块,其中该块是各向同性的。所选择的非各向同性靶标体素通常包括一个以上的体素单元,但可以接近单个体素单元的体积,或者可以是邻近或相邻体素的连续块,其中块是非各向同性的。体素的非各向同性块可以包括在其边界处的体素的部分,如在靶标体素是诸如圆形或三角形的非正方形形状的情况下预期的那样。因此,靶标体素或靶标像素的块不需要限于完整体素或像素单元,因为可以容纳各种形状(包括圆形、三角形或甚至不规则形状)的ROI,并且ROI可以在ROI的边界处定义具有部分体素的相邻体素或像素的块。

[0220] 成像扫描程序的经过时间,相当于扫描数据采集的持续时间,可以根据需要改变,前提是成像扫描在采样部位捕获造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分,以便获得足够的数据来估计时间增强曲线的形状。通常,为了捕捉增加和下降阶段,需要大于5秒的成像扫描。在某些示例中,成像扫描可以配置为捕获大于6秒、大于7秒、大于8秒、大于9秒或大于10秒的扫描数据。尽管不受时间上限的限制,也不受造影剂的传输时间的限制,但大多数情况下,成像扫描不会显著延伸超出采样部位处造影剂的预期传输时间。

[0221] 为生成时间增强曲线而分析的图像(也称为帧或单独扫描)的数量可以根据需要变化,前提是图像的数量在采样部位处累积地捕获造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分,以便获得足够的数据来估计时间增强曲线的形状。通常,为了捕捉增加和下降阶段,需要多于5张图像的成像扫描。在某些示例中,成像扫描可以配置为捕获多于6张图像、多于8张图像、多于10张图像、多于12张图像、多于14张图像、多于16张图像、多于18张图像或多于20张图像的扫描数据。另外,观察配置为捕获至少10张图像的成像扫描,以有利于峰值确定和曲线形状的一致性;不需要从至少10张图像中的所有图像中提取信号强度值,但是至少10张图像通常提供足够大的图像集以选择适当的时间分布图像(通常为5张或更多张图像)的子集,这导致估计曲线形状的一致性。

[0222] 4D血流成像方法和系统的一些方面可以在不生成具有增加和减少阶段的时间增强曲线的情况下进行操作。例如,可以从仅具有增加阶段的一部分或仅具有减少阶段的一部分的时间增强曲线确定相对流速。具有增加和减少阶段的时间增强曲线的生成有利于曲线下面积(AUC)计算和输入AUC值的进一步计算,包括例如示踪剂密度计算。因此,任何不需要AUC输入或其他AUC衍生输入(如密度)的测定,如相对流速,都不需要具有增加和减少阶段的时间增强曲线。

[0223] 由于对多张图像的分析与评估单一图像的静态技术不同,4D血流成像方法和系统被认为是动态的。大多数商业上可用的CT血管造影术技术都是静态的。此外,商业上可用的最低动态的CT血管造影术技术(评估2-3张图像)没有认识到或考虑从造影剂传输的增加阶段和下降阶段获取扫描数据或生成具有上坡、峰值和下坡的时间增强曲线的益处。此外,在稍微不同的时间帧获得2张或3张图像以用于运动校正,或用于医生选择受运动影响最小的最佳图像的CT血管造影术研究也可以被视为静态技术。

[0224] 用于生成时间增强曲线的多张图像,例如至少5张图像,被认为是多张对应的图像,其中图像的对对应关系指的是位于同一采样部位或层面中或相邻采样部位或层面组中的多张图像的时间顺序序列。因此,图像的对对应关系在空间上被限制为单一采样部位或一组

相邻采样部位(或单一ROI或一组相邻ROI),并且图像的对应关系不包括在空间上分离为血流失常来源的上游相对于下游的采样部位。例如,当确定血流特征包括从第一和第二时间增强曲线计算的对应值的比较时,可以从来自位于可疑血流失常来源上游的第一采样部位的对应图像的第一多个(或集合)生成第一时间增强曲线,并且可以从来自位于疑似血流失常来源下游的第二采样部位的对应图像的第二多个(或集合)生成第二时间增强曲线。在该示例中,由于第一和第二采样部位被插值的可疑血流失常来源在空间上分开,因此第一组对应图像将不会与第二组对应图像混合。

[0225] 每组或多张对应图像被时间排序或时间分辨以生成时间增强曲线。时间增强曲线具有上坡、峰值和下坡。需要时间排序来生成时间增强曲线,使得从在造影剂传输的增加阶段期间获取的时间特异性的造影剂信号数据点来插值时间增强曲线的上坡,并且从在造影剂传输的下降阶段期间获取的时间特异性的造影剂信号数据点来插值时间增强曲线的下坡。因此,参考时间排序方案来进行扫描数据的获取和图像数据的重建,使得从图像数据获得的每组对应图像可以按时间排序的序列排列。时间排序方案可以是任何方便的方案,包括具有实时标识符的时间戳、相对时间标识符如从团注注射开始经过的时间,或者可以用于识别每张图像的绝对或相对时间以及对应图像集的时间分辨排序的任何定制时间标识符。在设计时间排序方案时,可以采用针对造影剂给药和图像采集之间的时间间隔建立的方案。此外,可以采用建立的定时技术,例如团注跟踪,来优化扫描采集的定时和图像数据的时间排序。

[0226] 时间增强曲线是从单一采样部位或一组相邻采样部位处的造影剂传输的扫描数据导出的造影剂信号强度相对于时间的图。时间增强曲线也可以称为时间密度曲线、信号强度时间曲线、与时间相关的信号强度、时间强度曲线以及其他变型。术语时间增强曲线内的术语增强是指测量的对比度信号强度相对于基线或参考值的增加,如在造影剂的最小水平下测量或在造影剂残留水平下测量或在没有造影剂的情况下测量的信号强度。描述造影剂传输的定性术语,如进入前、进入、冲入、增加阶段、下降阶段、冲出、清除和清除后,指的是团注注射事件或更一般地造影剂给药事件,使得这些术语中的每一个,除了进入前,描述在相关联的注射或给药事件之后发生的造影剂传输的一部分。进入之前的术语可以对应于可以早于注射或给药事件开始的时间范围。

[0227] 在许多示例中,4D血流成像方法和系统包括生成至少一条时间增强曲线。然而,在不需要评估时间增强曲线的某些示例中,例如相对流速评估,时间增强曲线的生成可能不是必要的,并因此在这些示例中,可以查询一组对应的图像以识别和选择具有峰值信号强度的图像并提取峰值增强值,而不建立时间增强曲线。在没有时间增强曲线的情况下提取峰值增强值的风险在于,所选择的峰值信号强度的图像可能是在没有与时间增强曲线进行比较的情况下可能不明显的异常值;然而,这种风险对于一般化筛查评估来说可能是可以接受的,如在从用作识别血流异常的主动筛查工具的单一扫描会话中获取的数据中对器官中多个血管的多个采样部位进行评估。无论时间增强曲线的生成的可选性如何,4D血流成像方法和系统都需要包括多张对应图像的图像数据,这些图像捕获通过目标血管或其他目标心血管系统的造影剂传输的增加阶段和下降阶段中的一个的至少一部分。

[0228] 本文描述的4D血流成像方法和系统允许确定血流特征。血流特征可以是评估对象中目标区域处的血流的任何度量。血流特征包括,例如,流动速度、流速、流动加速度、流动

压力和心脏引起的脉动的重建。心脏引起的脉动是指由于心脏收缩和舒张(其分别导致血液向前喷出和向后吸入)而引起的流动速度/流速的时间变化。速率、速度和加速度是血流的度量。4D血流成像技术可以根据需要与其他血流评估技术互补,例如如2019年5月16日提交的共同所有的第PCT/CA2019/050668号国际PCT申请中描述的血流评估或血压评估(使用伯努利方程),该申请也将血流储备分数(FFR)和剪切应力描述为可以量化的血流特征;并且还描述了曲线下面积、曲线下面积的变化速率、曲线的峰值(最大值)和血容量作为血流特征的进一步示例。

[0229] 可以从原始信号强度测量或增强测量来确定血流特征。在CT中,测量的信号强度可以表示为CT数,而增强则推断出相对于参考值的归一化或信号强度的减法。

[0230] 血流特征的确定可以最低限度地要求确定信号强度或增强的时间变化速率,并且通常包括确定参数的时间变化速率,所述参数包括例如信号强度的时间变化速率、增强的时间变化速率、示踪剂质量的时间变化速率、流速的时间变化速率、流动压力的时间变化速率等。如以上数学推导中所述,各种时间变化速率参数是相关的。例如,方程(16)表明, $\Delta HU / \Delta t$ 可以转换为 dm/dt , 根据方程(11B), dm/dt 与流速成比例。因此,图23所示的图可用于评估流速(流动加速度)的时间变化速率。

[0231] 血流的评估和血流特征的确定可以提供诊断结果。例如,确定第一和第二采样部位(或同一采样层面中的第一和第二ROI)处的时间增强曲线产生第一时间增强曲线和第二时间增强曲线;并且对血流特征的估计包括确定,该确定包括从第一和第二时间增强曲线计算的对应值。作为另一示例,可以确定一个或多个ROI处的相对流速或绝对流速。血流特征值本身可以提供诊断结果。在进一步的示例中,比较从第一和第二时间增强曲线或第一和第二流动速度计算的对应值,并且对应值中超过预定阈值的差异指示诊断结果。阈值和对应的诊断结果可以取自相关文献和医学指南。此外,通过重复使用4D血流成像方法和系统,可以开发度量、阈值和诊断结果的各种相关性。

[0232] 目标区域(ROI)是数字图像上的区域,该区域限定或包围期望的解剖位置,例如目标血管或目标血管或目标心脏腔室或任何其他目标心血管系统的管腔的一部分。术语ROI和靶标体素或靶标像素是相关的,因为ROI定义了包含一个或多个体素(在3D成像中)或一个或多个像素(在2D成像中)的区域。术语体素和像素是相关的,因为两者都依赖于像素数据,但体素是像素的3D模拟,并且是来自3D图像中的多个层面的像素数据的累积。

[0233] 图像处理系统允许从图像上的ROI中提取像素数据,包括例如为ROI内的所有像素计算的平均参数值。采样部位是被选择来评估期望解剖位置的一个或多个成像层面的位置,如目标血管或目标心脏腔室或任何其他目标心血管系统。在一些示例中,对来自单一ROI的时间增强曲线的分析可能足以确定血流特性或度量。在其他示例中,可以分析单一采样部位中的多个ROI或多个采样部位中的多个ROI,或多个成像层面,以获得多个对应的图像集和生成多个对应时间增强曲线,并且可以比较任意数量的多个对应的时间增强曲线以确定血流特征或血流度量。常规扫描仪可以捕获目标血管或其他目标心血管系统的全部或部分的3D图像数据,并且甚至可能捕获诸如多个目标血管的多个血管结构的全部或部分。此外,扫描可以根据需要细分为多个层面,并因此在ROI处、ROI附近、ROI上游、任何ROI下游或以上的任意组合询问多个位点或层面是可行和方便的。在多层面或多部位成像模式中,每次扫描可以提取同时的断层层面或采样部位。因此,4D血流成像方法不需要局限于分析

用于扫描目标血管处的造影剂传输(进入清除)的一个或两个时间增强曲线,并且利用造影剂的单一团注注射的单一扫描程序可以支持根据需要从扫描数据划分的多个层面或采样位点。

[0234] 如果ROIs受益于调节以适应心动周期期间血管壁的移动,则可以使用重建的图像数据的运动校正或运动补偿处理。基于规则或机器学习的运动校正或补偿模型是可用的,并且可以根据需要用于特定的实现。

[0235] 目标心血管系统(也称为目标血管结构)可以是心血管系统(也称为循环系统)的任何血流通道或管腔,并且可以包括任何目标血管(包括例如体动脉、外周动脉、冠状动脉、肺动脉、颈动脉、体静脉、外周静脉、冠状静脉、肺静脉),或者可以通过对比增强成像技术成像的任何目标心脏腔室或任何目标心脏孔。目标心血管系统通常具有至少约0.1mm的直径,例如大于0.2mm的直径或大于0.3mm的直径。目标心血管系统,如目标血管或目标血管的指定部分,可以被识别并靶向用于对比增强血流成像,以确定心血管系统病症或血管病症的诊断,或确定对此类病症的易感性。目标血管可以在动物身体(例如,人体)中的任何解剖区域或任何器官(例如,脑、肺、心、肝、肾等)内。

[0236] 4D血流成像方法不限于当对象处于充血状态(也称为充血应力或血管舒张应力)时获取的扫描数据,并且从当对象处于非充血状态(也称为静息状态)时获取到的扫描数据生成的时间增强曲线可以产生有用的结果。在血流评估中,诱导充血状态是一种众所周知的医学方案,并且通常包括给予血管舒张剂,如腺苷、硝普钠、双嘧达莫、瑞加德松或硝酸甘油。血管舒张剂的给药方式可能因成像方案而异,并且可以包括静脉内注射或冠状动脉内注射。

[0237] 为了确定目标心血管系统处的心血管病症的存在,如目标血管处的血管病症,将基于至少一条时间增强曲线来分析血流特征,包括例如从单一采样部位的扫描中的ROI的像素数据生成的单一时间增强曲线,或者作为另一示例,分别从对应的多个采样部位生成的多条时间增强曲线。在狭窄的情况下,两个采样部位的比较有利于将在狭窄上游的采样部位处确定的血流特征与在狭窄下游的采样部位处确定的血流特征进行比较。更一般地,当识别出目标血管时,可以在目标血管处或附近指定多个采样部位;针对所述多个采样部位中的每一个生成时间增强曲线;针对所述多个采样部位中的每一个确定基于相应时间增强曲线的期望血流特征;以及比较所确定的所述多个采样部位中的每一个的血流特征以确定血管病症。取决于具体实施方式,确定一个或多个采样部位处的血流特征或者基于多个采样部位处的血流特征的比较来确定是否存在血管病症可以提供诊断结果。

[0238] 通过本文所述的方法或系统评估的心血管病症或血管病症(也可称为血管病症(vascular disorder))可以是任何不健康的血流失常,如心脏或非心脏血管中功能显著的血流限制或血流阻塞,或心脏腔室或心脏孔中可能损害对象健康的任何失常血流,包括例如心脏腔室异常、心脏瓣膜异常(例如,主动脉瓣疾病)、心力衰竭、动脉粥样硬化(例如,斑块形成)、颈动脉疾病、包括肾动脉疾病在内的外周动脉疾病、动脉瘤、雷诺现象(雷诺病或雷诺综合征)、Buerger病、外周静脉疾病和静脉曲张、血栓形成和栓塞(例如静脉血栓)、凝血障碍、缺血、心绞痛、热休克、中风和淋巴水肿的不健康的血流失常症状。

[0239] 4D血流成像方法和系统可用于评估可疑的心血管病症或血流病症,例如通过提供对在先前医学检查中被识别为不健康血流失常的可能来源的目标血管处的血流特征的确

定。另外,部分由于捕获多个血管的扫描数据和处理扫描数据的时间减少,4D血流成像方法和系统可以在第一示例中用于主动评估特定血管或特定血管组中的血流(例如,肺动脉血流评估),并且可以被实现为筛查工具以作为识别诸如功能性显著狭窄的不健康血流失常的来源的初始指标。

[0240] 4D血流成像方法不需要被扫描的对象或患者在扫描过程中屏住呼吸。在一些例子中,屏住呼吸是一种选择。在其他示例中,图像数据的运动校正或运动补偿处理可以用于在没有对象或患者屏住呼吸的情况下获取的扫描数据。如果需要,如果ROI受益于调节以适应心动周期期间血管壁的移动,则可以将图像数据的运动校正或运动补偿处理用于屏住呼吸采集的扫描数据。基于规则或机器学习的运动校正或补偿模型可以根据需要用于特定实现。

[0241] 本文公开的实施方案或其部分可以通过用包含在非瞬时计算机可读介质中的计算机可执行指令对一个或多个计算机系统或设备进行编程来实现。当由处理器执行时,这些指令操作以使这些计算机系统 and 设备执行本文公开的实施方案所特有的一项或多项功能。实现这一点所需的编程技术、计算机语言、设备和计算机可读介质是本领域已知的。

[0242] 在一示例中,具现为用于动态血管造影成像的计算机程序的非瞬时计算机可读介质可包括:用于获得包括捕获目标心血管系统中造影剂的增加阶段和下降阶段的至少一部分的多张对应图像的图像数据的计算机程序代码;用于基于图像数据生成造影剂的至少一条时间增强曲线的计算机程序代码,所述时间增强曲线具有上坡和下坡;以及用于基于时间增强曲线确定目标心血管系统中的血流特征的计算机程序代码。在另一相关的示例中,图像数据包括在造影剂进入之前捕获目标心血管系统的至少一张图像。在又一相关示例中,计算机可读介质还包括用于从基于X射线的扫描或MRI扫描获取目标心血管系统的扫描数据,并基于扫描数据重建图像数据的计算机程序代码。

[0243] 计算机可读介质是可以存储数据的数据存储设备,此后可以由计算机系统读取数据。计算机可读介质的示例包括只读存储器、随机存取存储器、CD-ROMs、磁带、光学数据存储设备等。计算机可读介质可以在地理上本地化,或者可以分布在网络耦合的计算机系统上,使得计算机可读代码以分布式形式存储和执行。

[0244] 系统或方法的计算机实现通常包括存储器、接口和处理器。存储器、接口和处理器的类型和布置可以根据实施方式而变化。例如,接口可以包括通过因特网连接与最终用户计算设备通信的软件接口。接口还可以包括物理电子设备,后者配置为从发送数字和/或模拟信息的设备接收请求或查询。在其他示例中,接口可以包括物理电子设备,后者配置为例如从成像扫描仪或图像处理设备接收与4D血流成像方法和系统有关的信号和/或数据。

[0245] 取决于具体实施方式,可以使用任何合适的处理器类型,包括例如微处理器、可编程逻辑控制器或现场可编程逻辑阵列。此外,任何传统的计算机体系结构都可以用于系统或方法的计算机实现,包括例如通常连接到数据处理设备的系统总线的存储器、大容量存储设备、处理器(CPU)、图形处理单元(GPU)、只读存储器(ROM)和随机存取存储器(RAM)。存储器可以实现为ROM、RAM、以上的组合,或者简单地实现为通用存储器单元。用于执行系统或方法的特征的例程和/或子例程形式的软件模块可以存储在存储器内,然后经由处理器检索和处理以执行特定任务或功能。类似地,一个或多个方法步骤可以被编码为程序组件,作为可执行指令存储在存储器内,然后经由处理器检索和处理。用户输入设备,如键盘、鼠

标或其他指示设备,可以连接到PCI(外围组件互连)总线。如果需要,软件可以通过计算机监视器屏幕上图形显示的图标、菜单和对话框的方式提供表示程序、文件、选项等的环境。例如,可以显示任意数量的血流图像和血流特征,包括例如时间增强曲线。

[0246] 系统或方法的计算机实现可以容纳任何类型的最终用户计算设备,包括通过网络连接通信的计算设备。计算设备可以显示用于执行系统或方法的各种功能的图形界面元件,包括例如为目标心血管系统确定的血流特征的显示。例如,计算设备可以是服务器、台式机、膝上型计算机、笔记本电脑、平板电脑、个人数字助理(PDA)、PDA电话或智能手机等。可以使用配置用于有线和/或无线通信的硬件和/或软件的任何适当组合来实现计算设备。例如,在需要对系统进行远程控制的情况下,可以通过网络进行通信。

[0247] 如果需要联网连接,则系统或方法可以适应任何类型的网络。网络可以是单一网络或多种网络的组合。例如,网络可以包括互联网和/或一个或多个内联网、陆线网络、无线网络和/或其他适当类型的通信网络。在另一示例中,网络可以包括无线电信网络(例如,蜂窝电话网络),后者适于与诸如因特网的其他通信网络进行通信。例如,网络可以包括使用TCP/IP协议(包括基于TCP/IP协议的协议,如HTTP、HTTPS或FTP)的计算机网络。

[0248] 本文所描述的实施方案旨在用于说明性目的,而没有任何预期的一般性损失。本领域技术人员还设想并将认识到其进一步的变型、修改和组合。因此,前述详细描述并不旨在限制所要求保护的的主题的范围、适用性或配置。

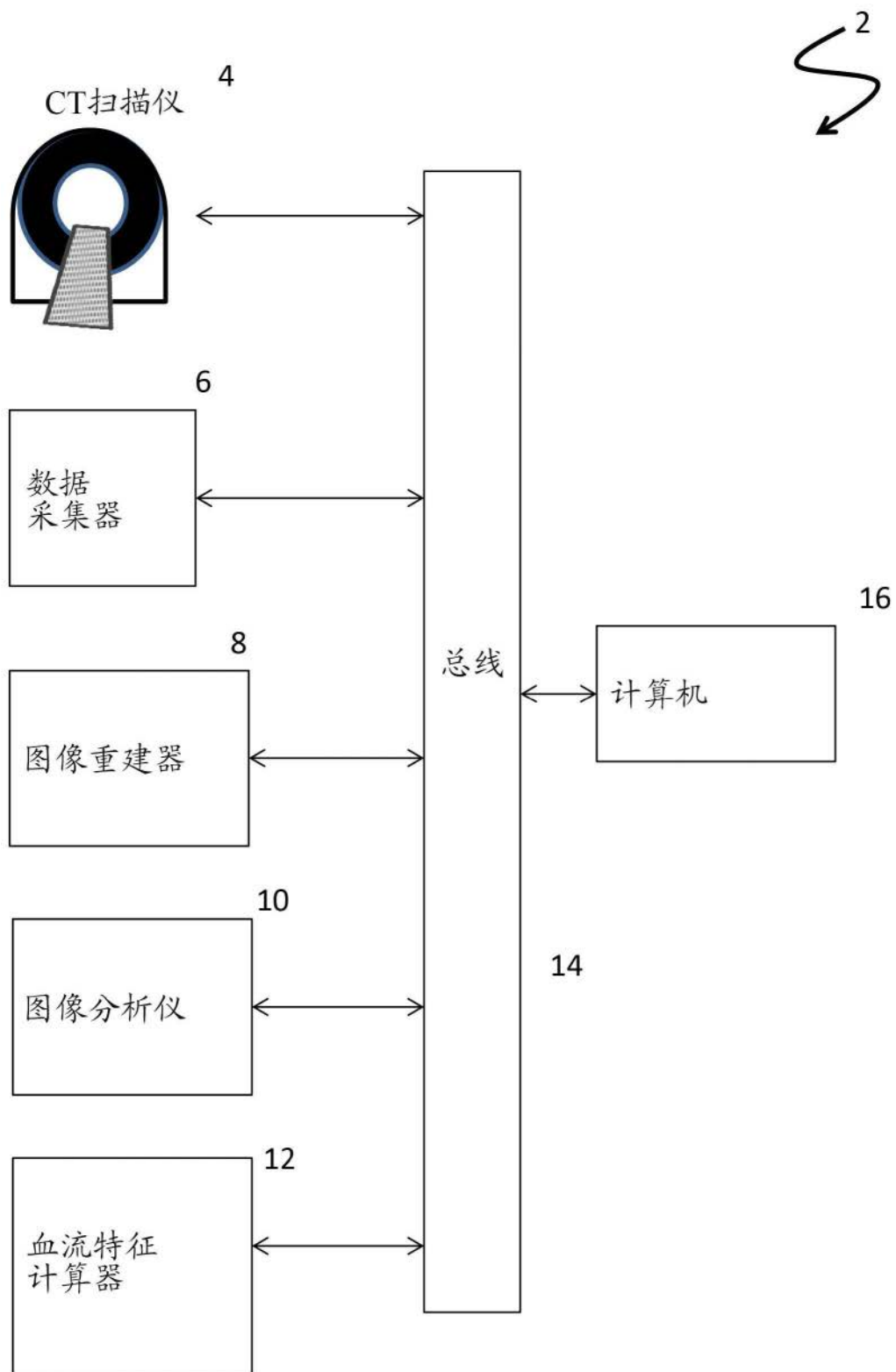


图1

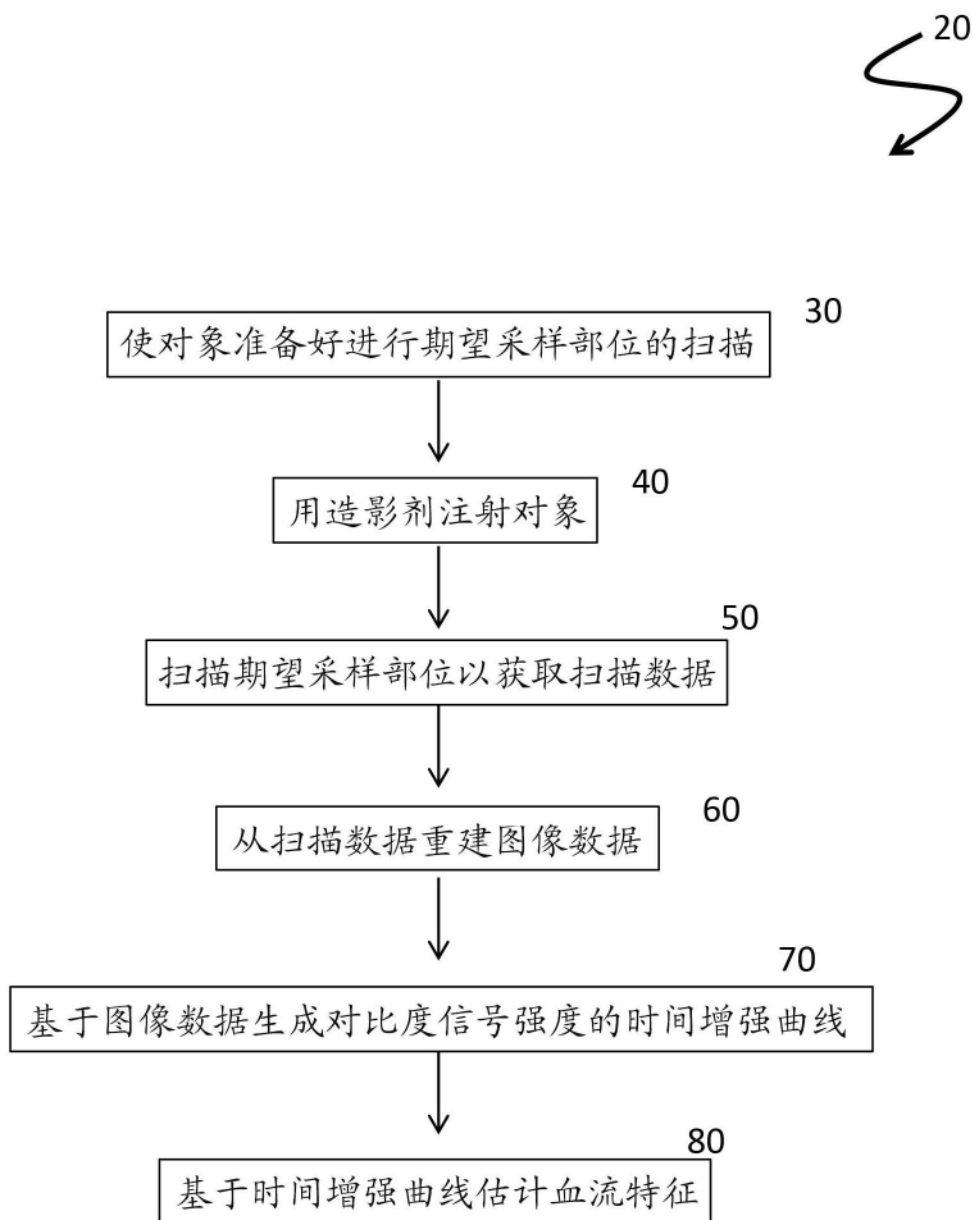


图2

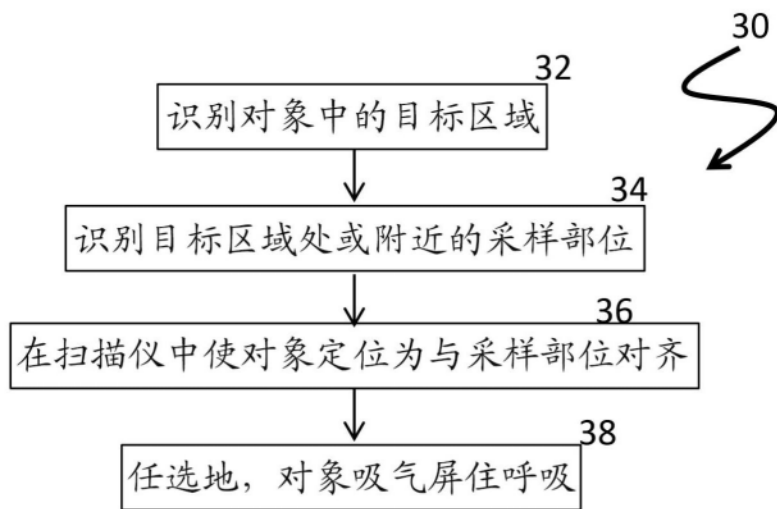


图3

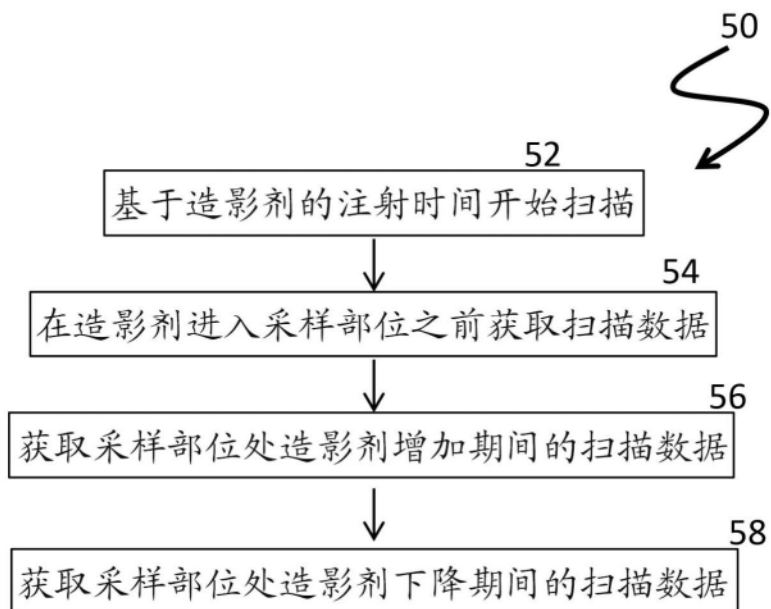


图4

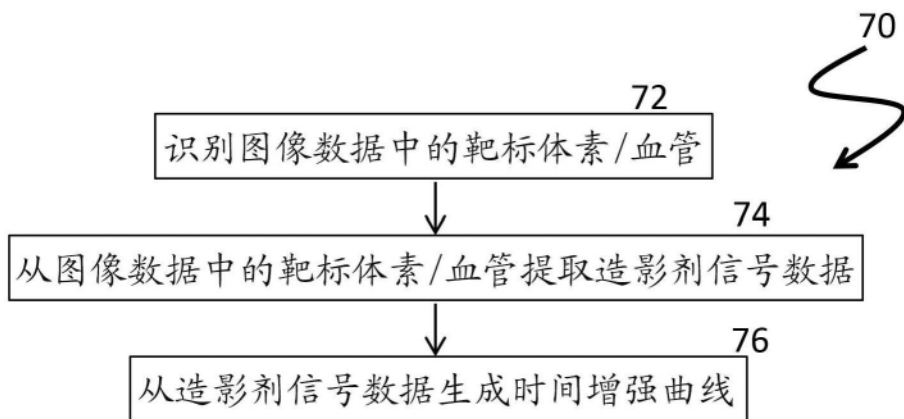


图5

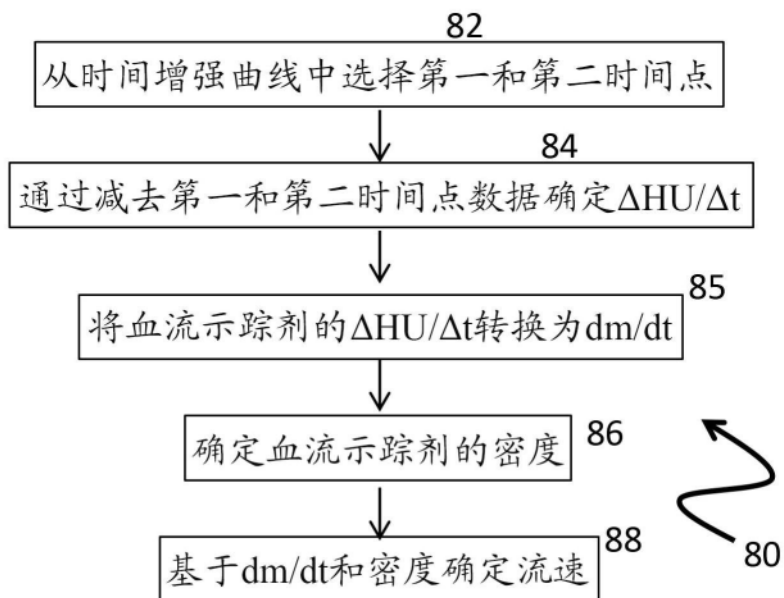


图6

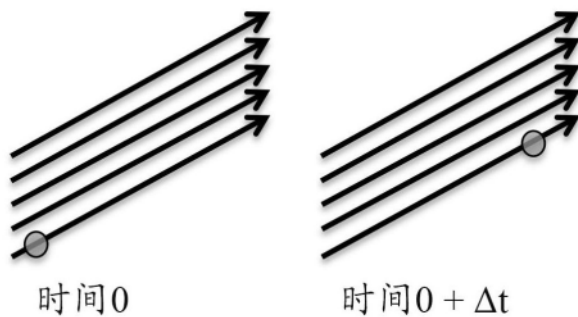


图7A

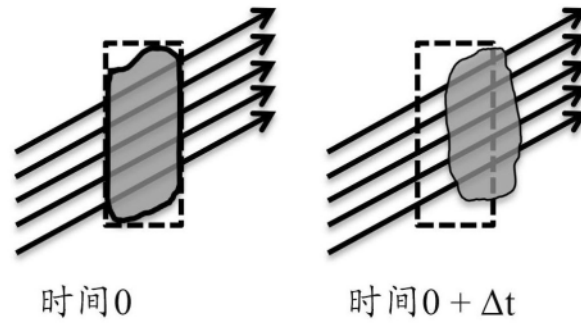


图7B

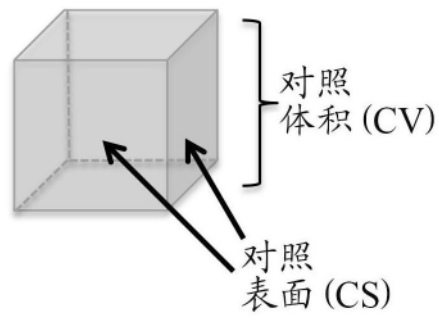


图8A

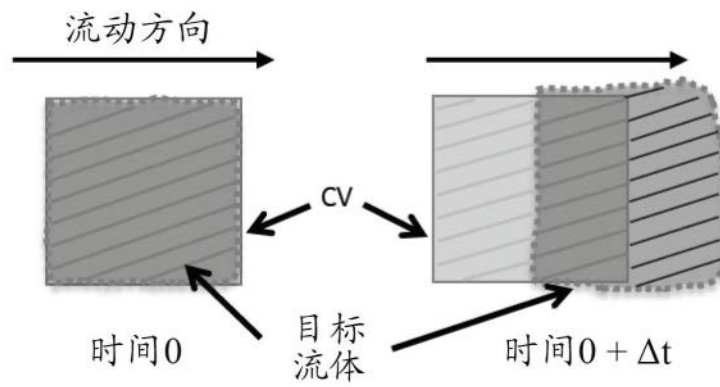


图8B

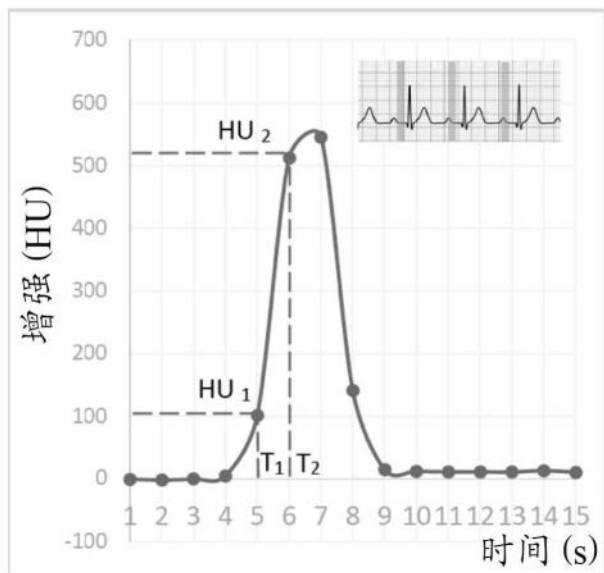


图9A

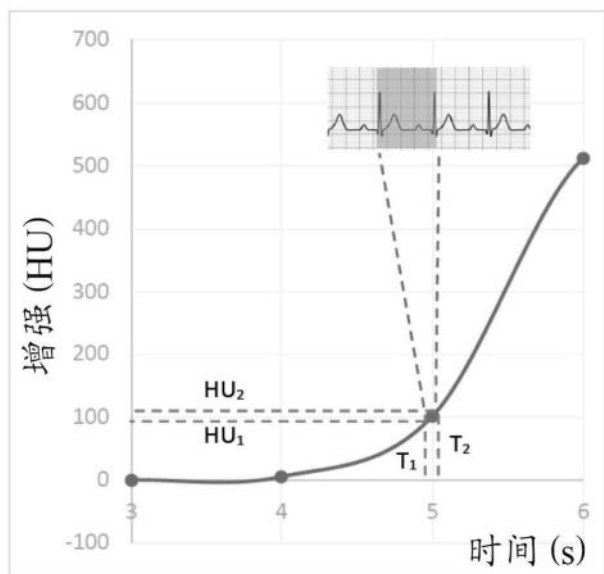


图9B

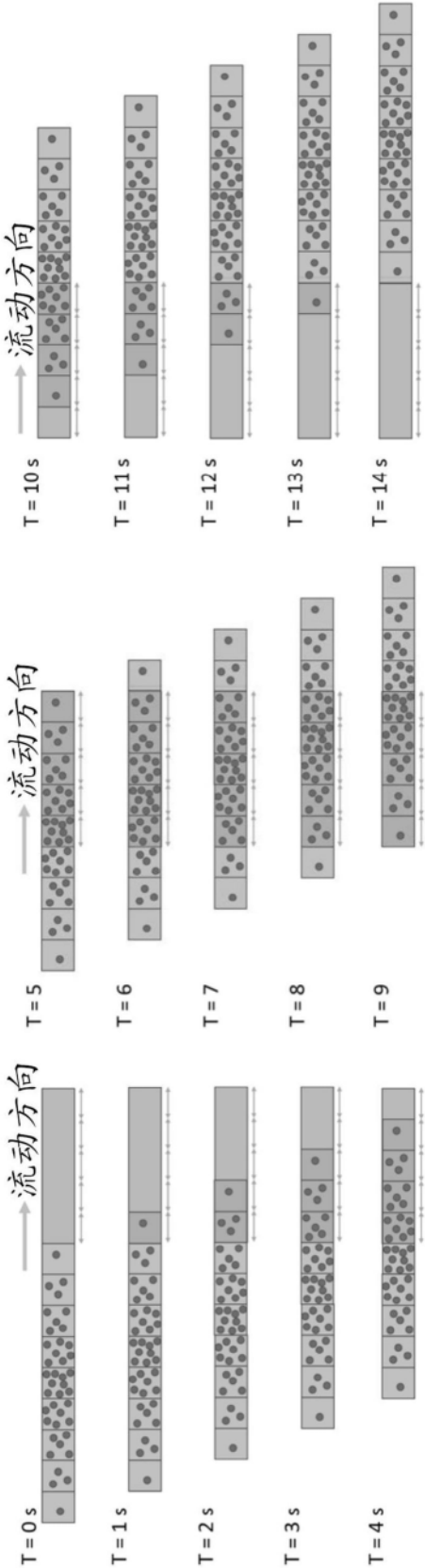


图10A

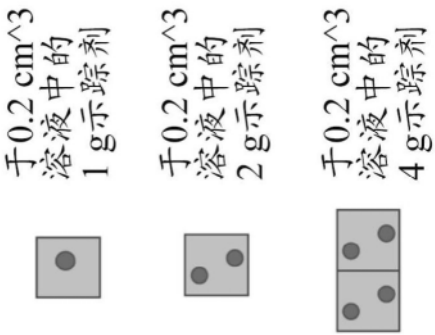


图10B

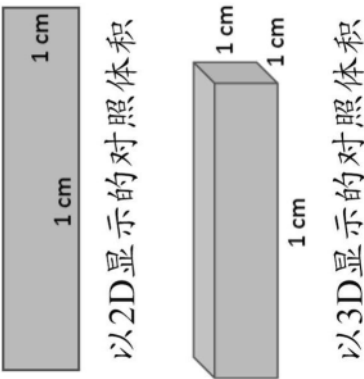


图10C

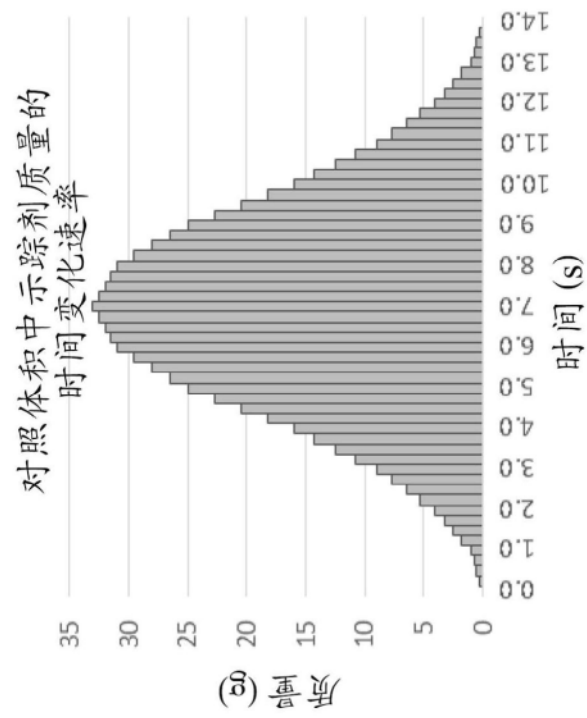


图10D

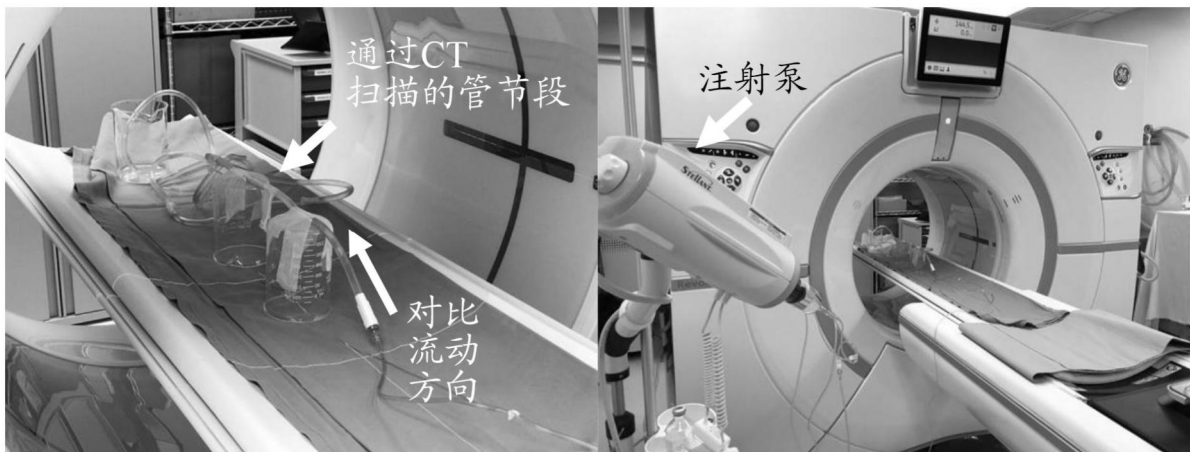


图11A

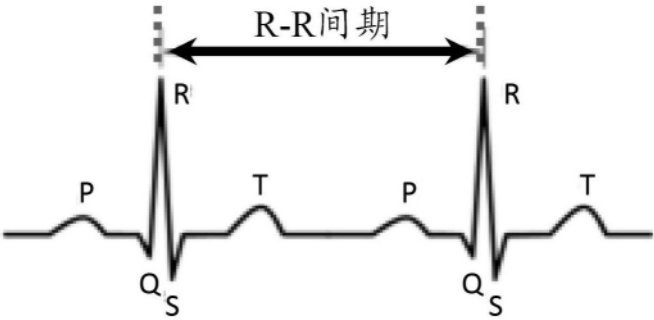


图11B

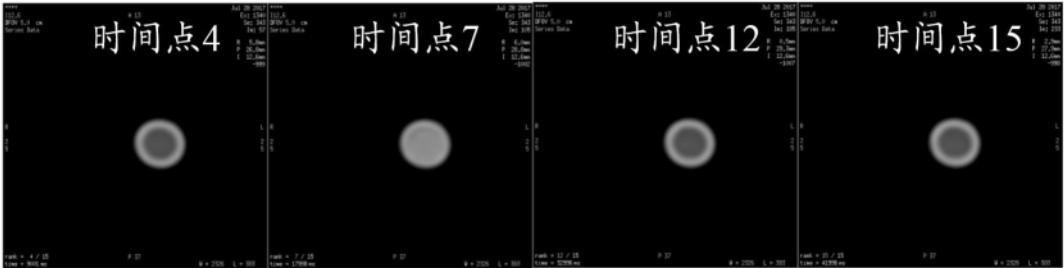


图12

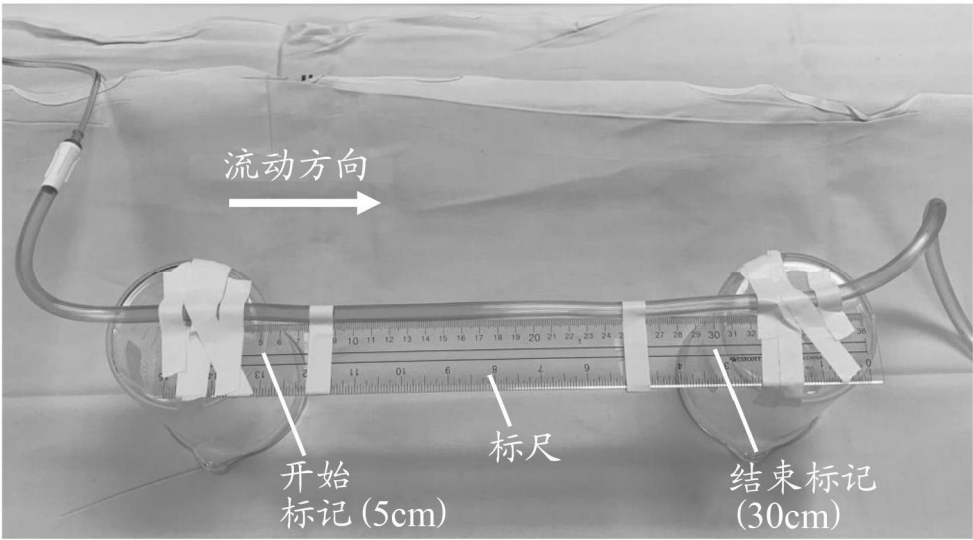


图13A

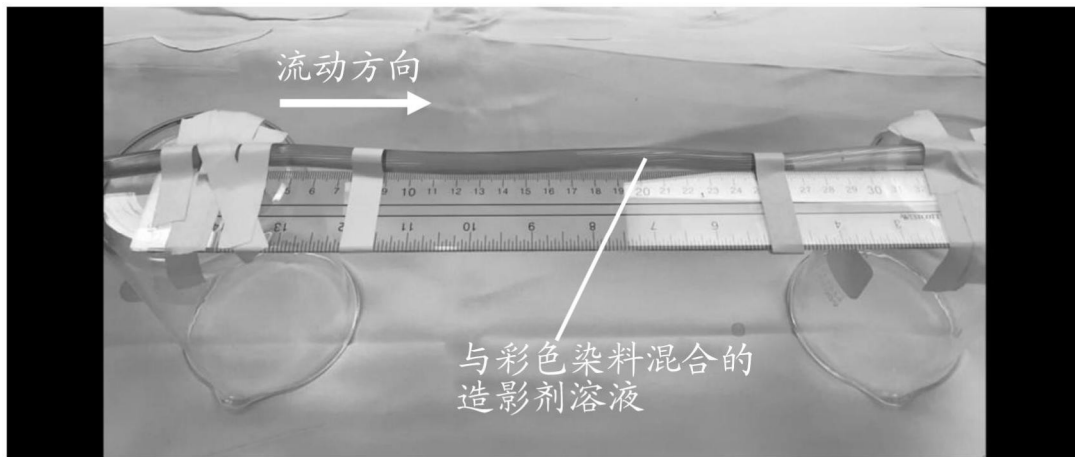


图13B

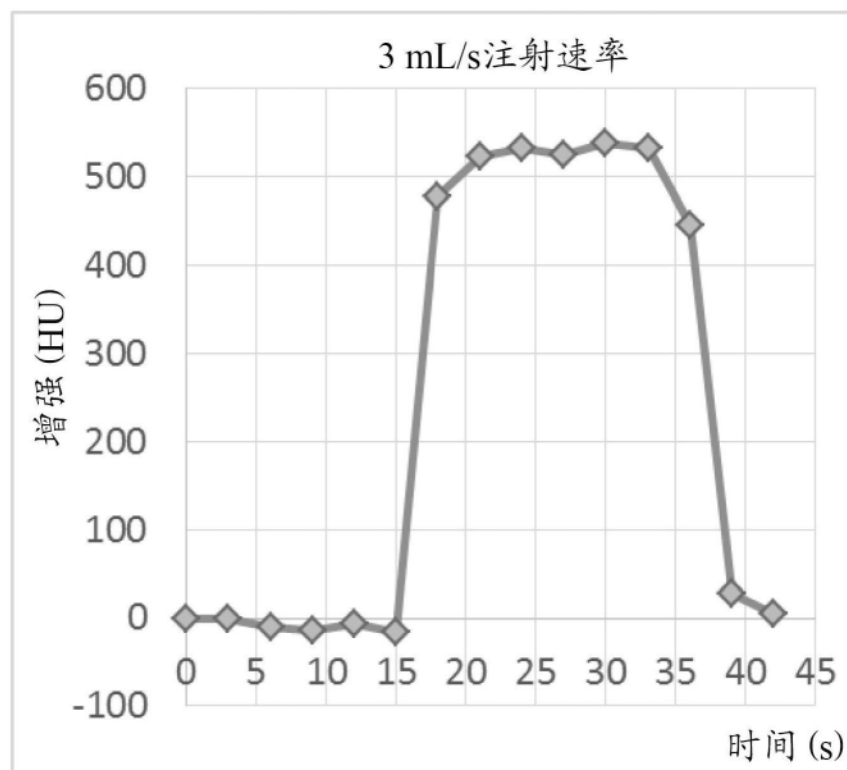


图14A

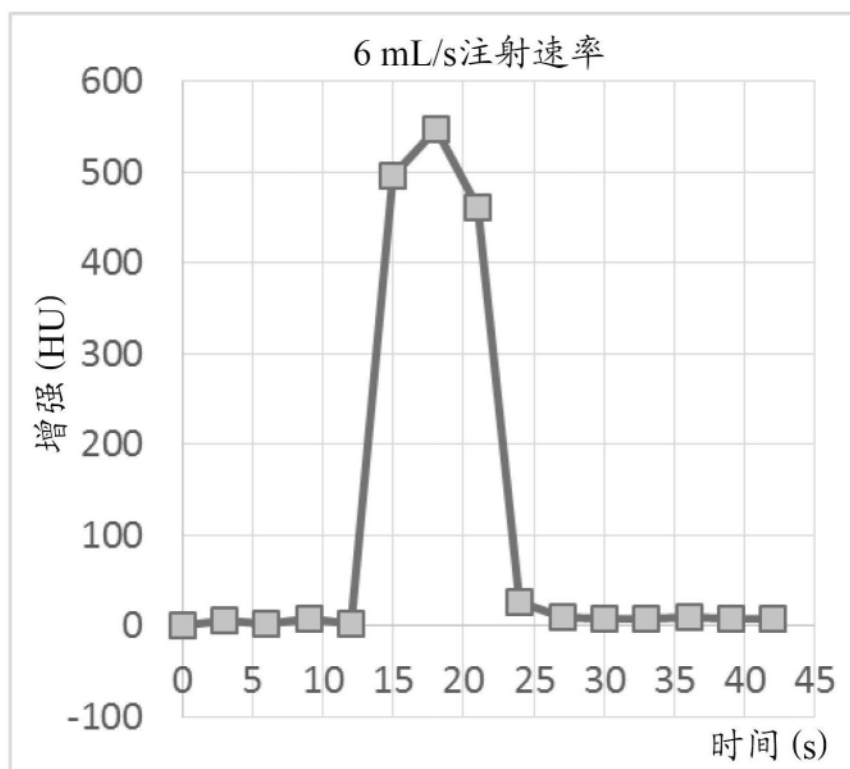


图14B

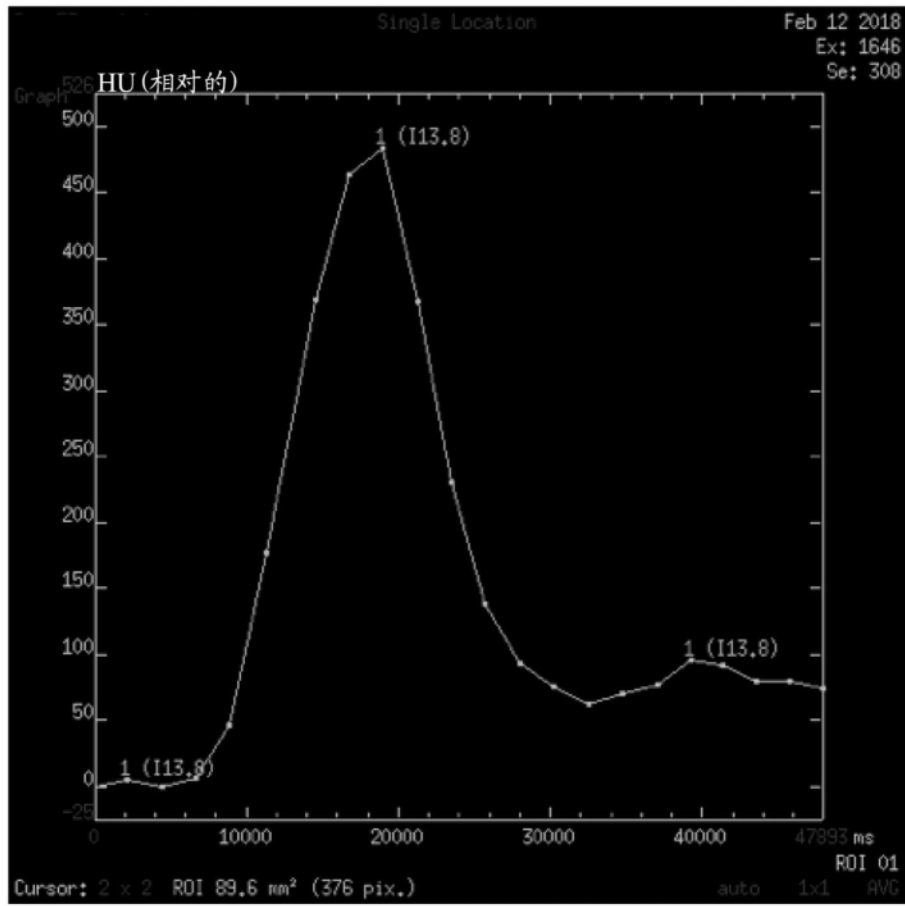


图15

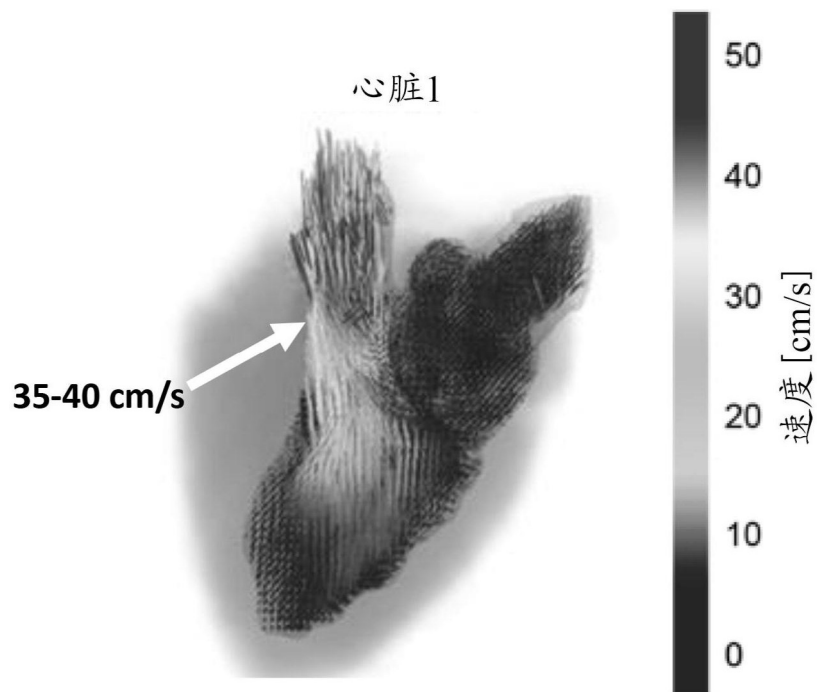


图16



图17A



图17B

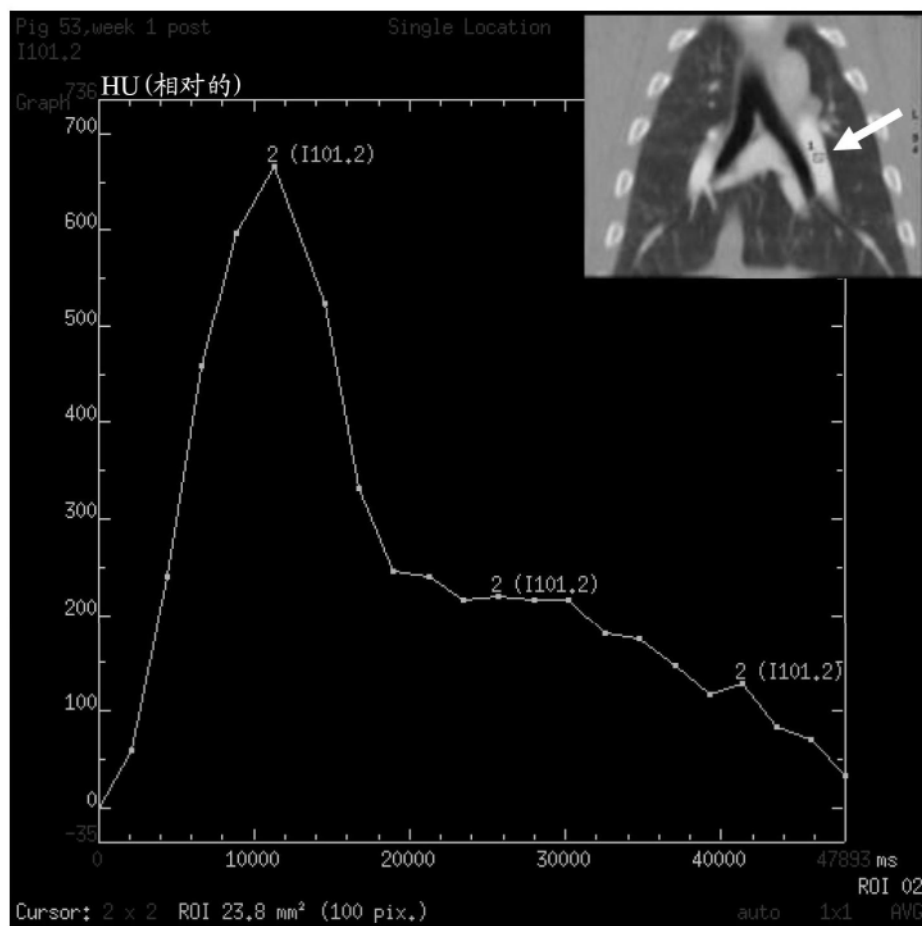


图17C

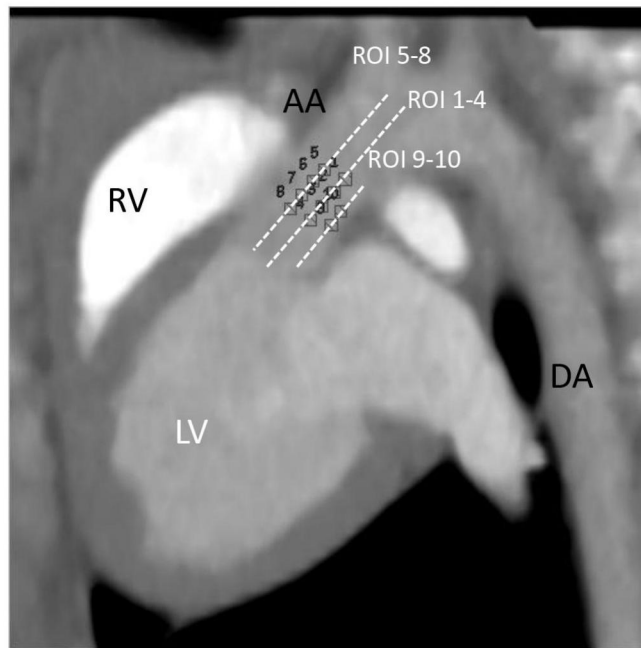


图18A

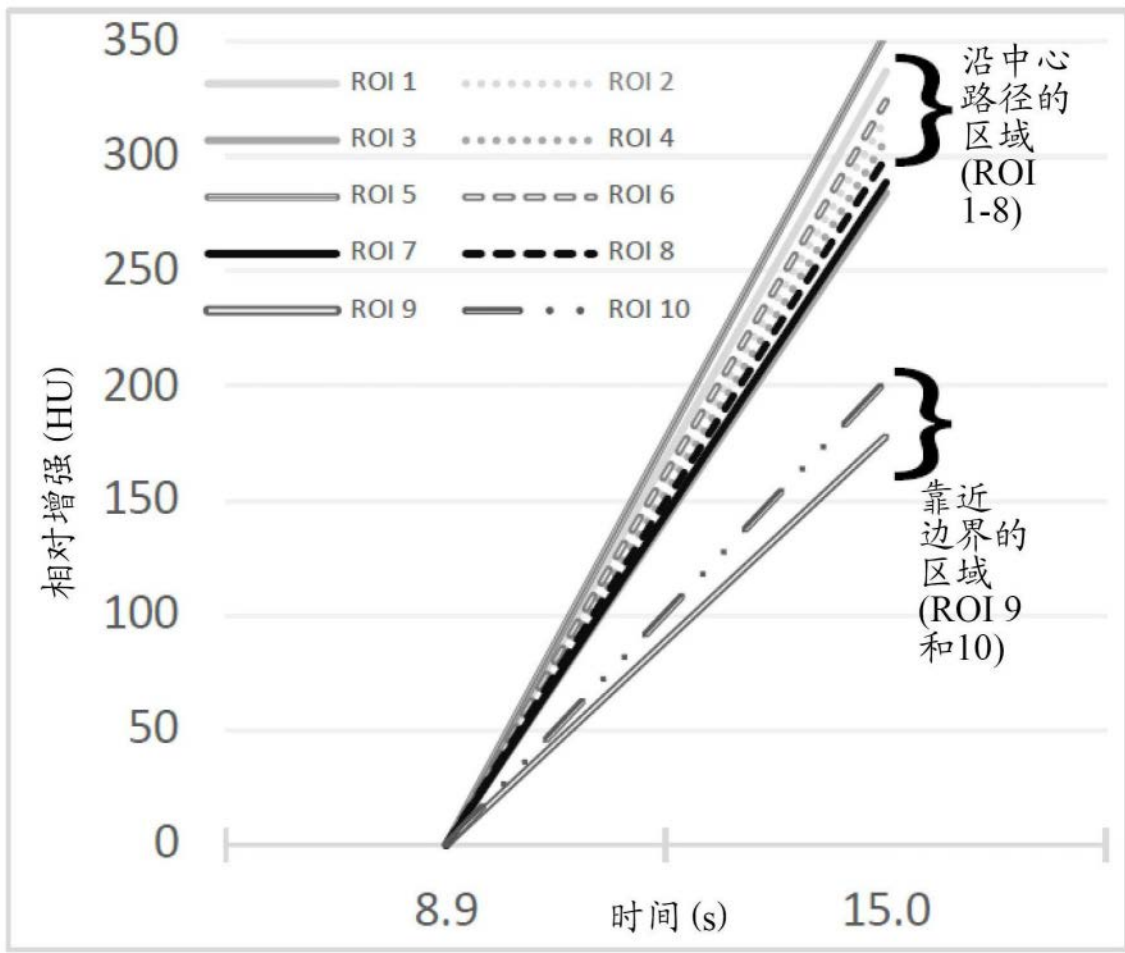


图18B

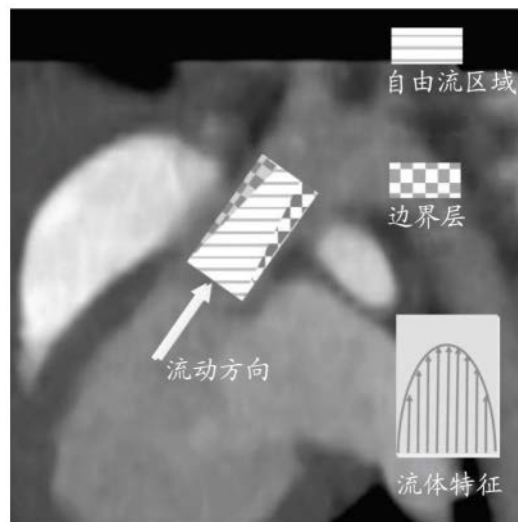


图19

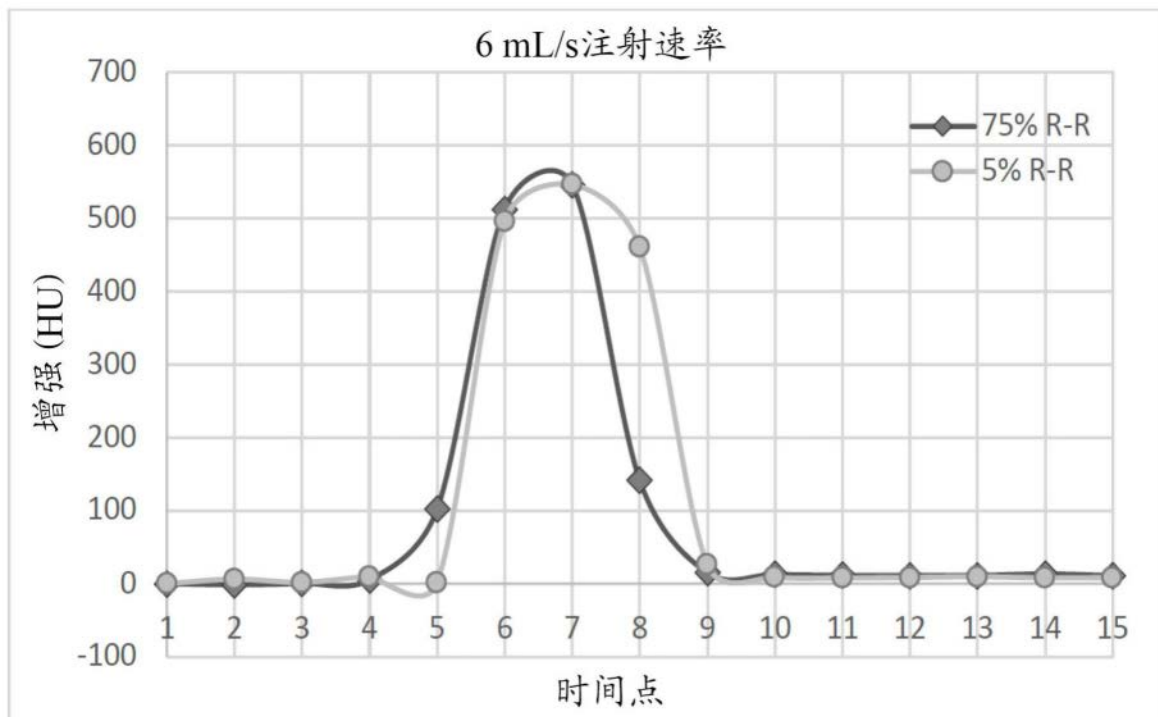


图20

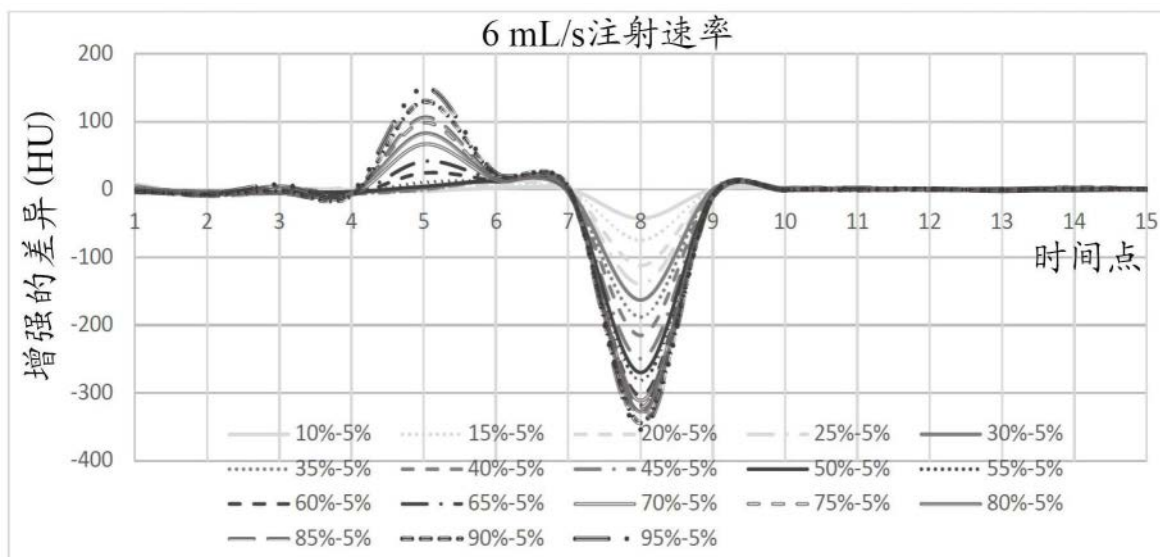


图21

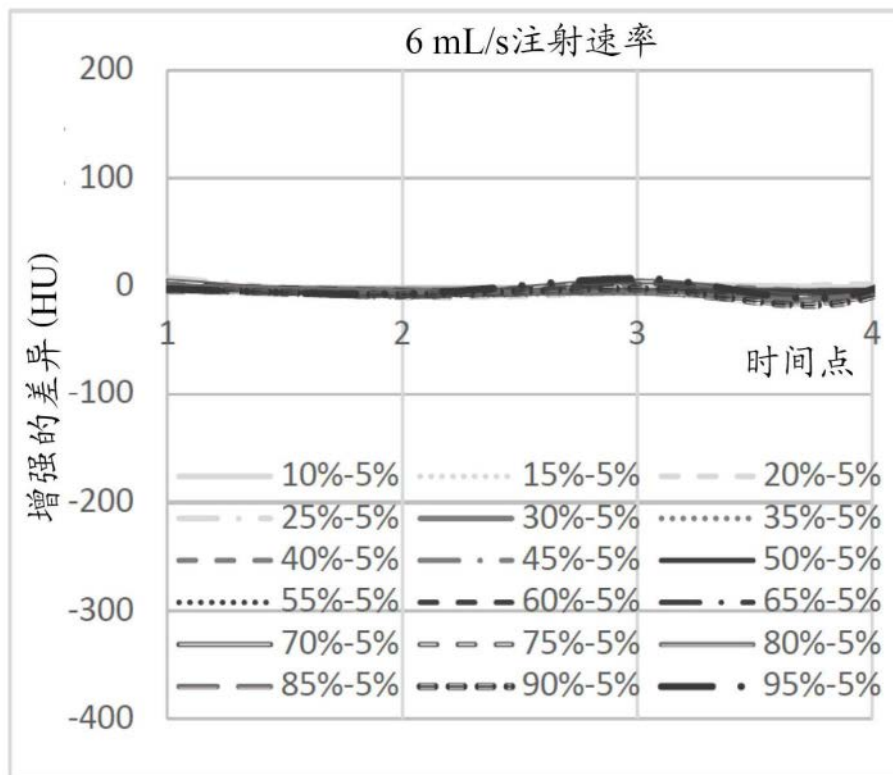


图22

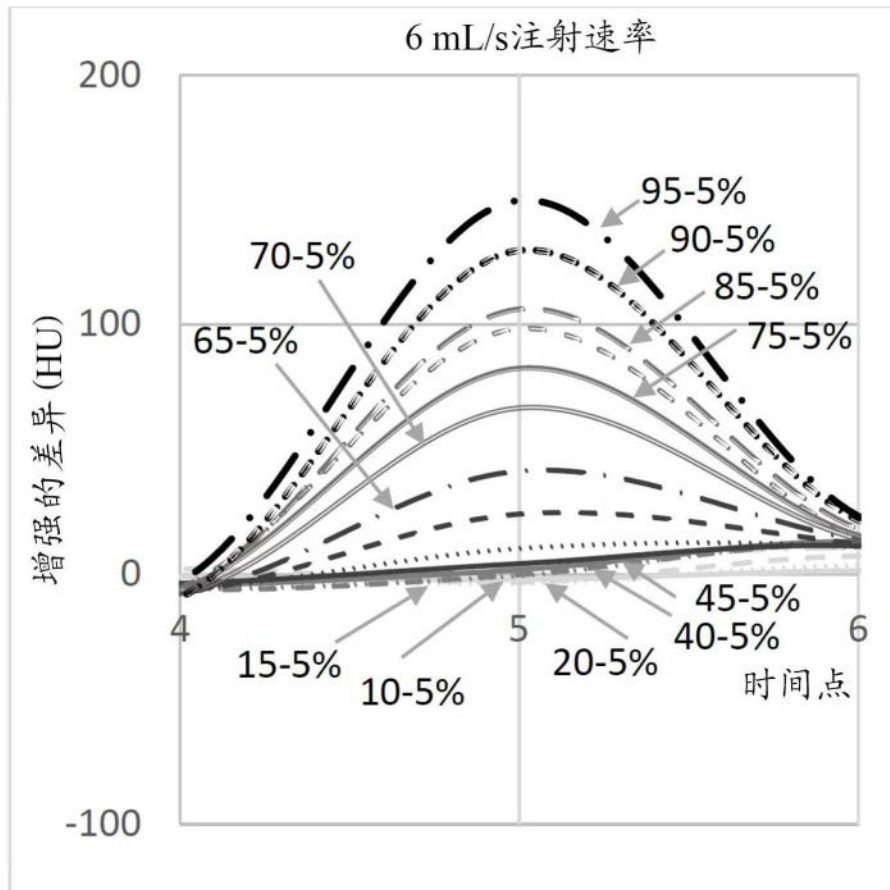


图23

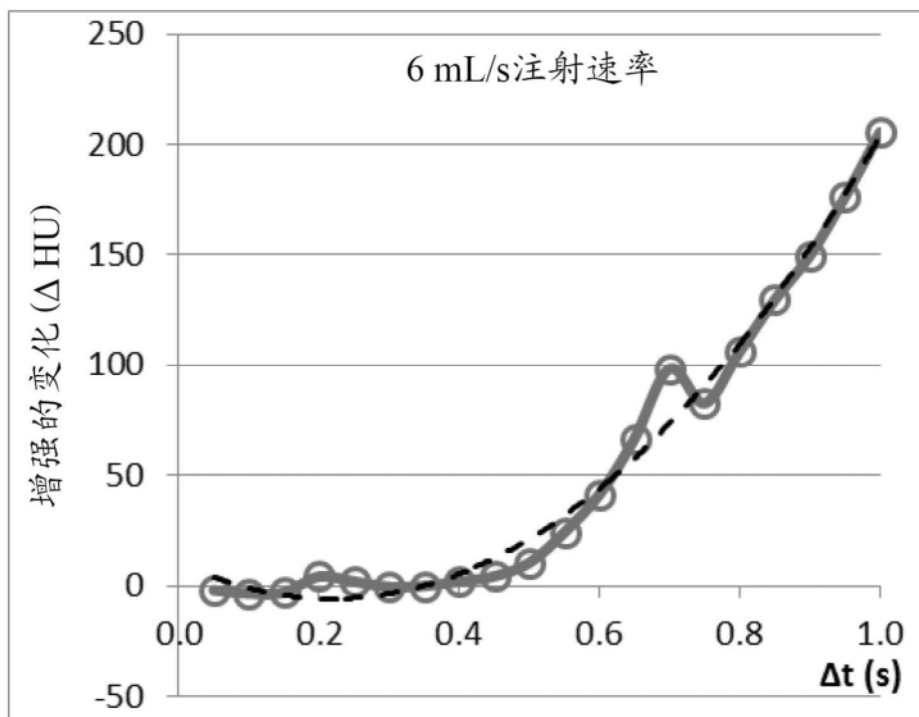


图24A

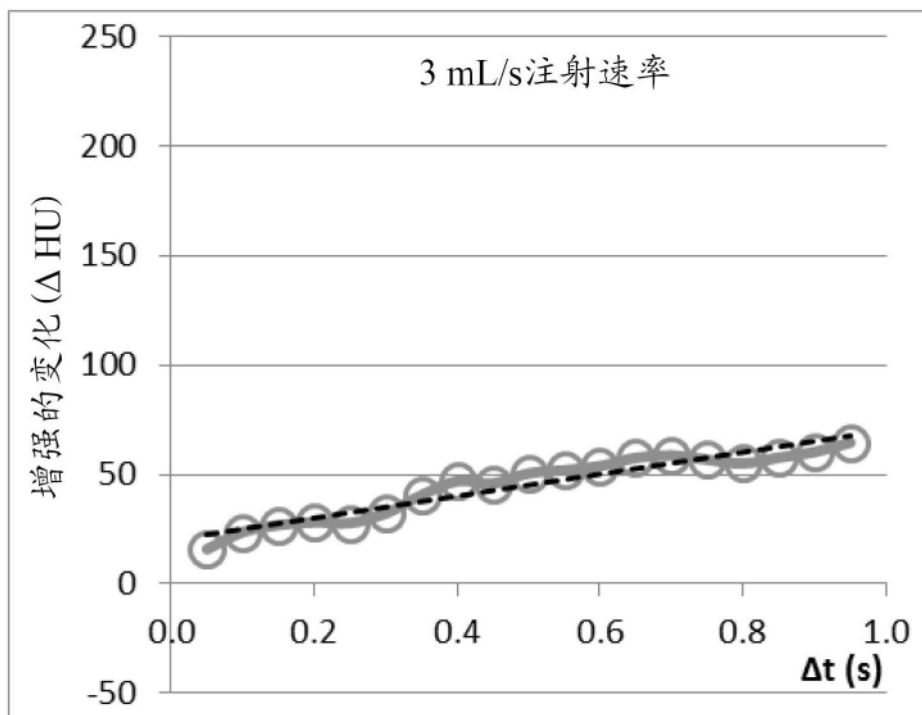


图24B

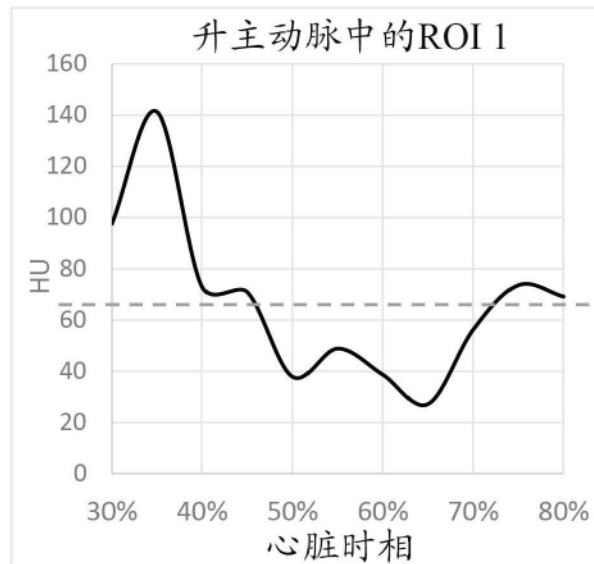


图25A

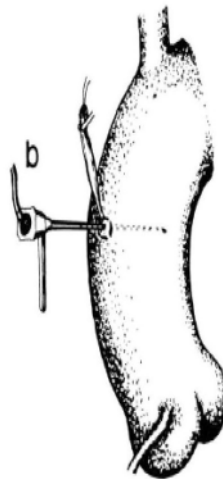


图25B

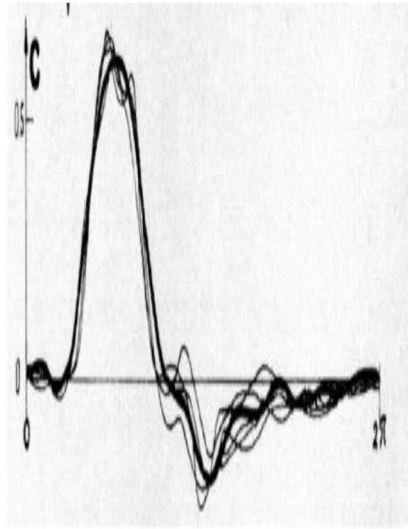


图25C



图26A



图26B

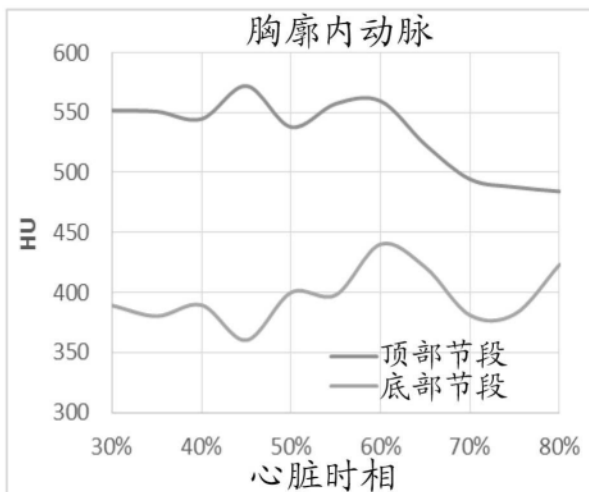


图26C

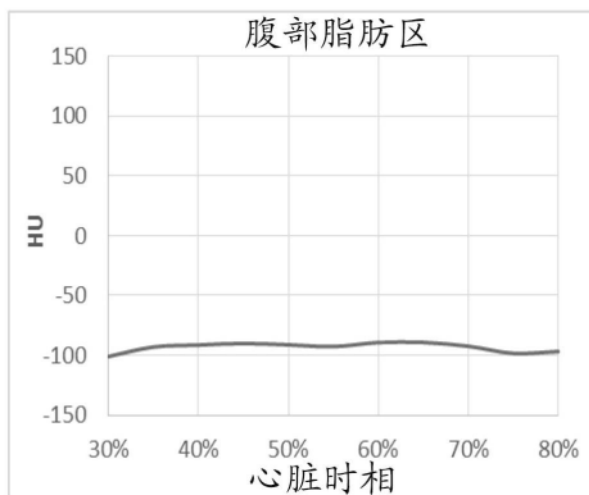


图26D



图27A

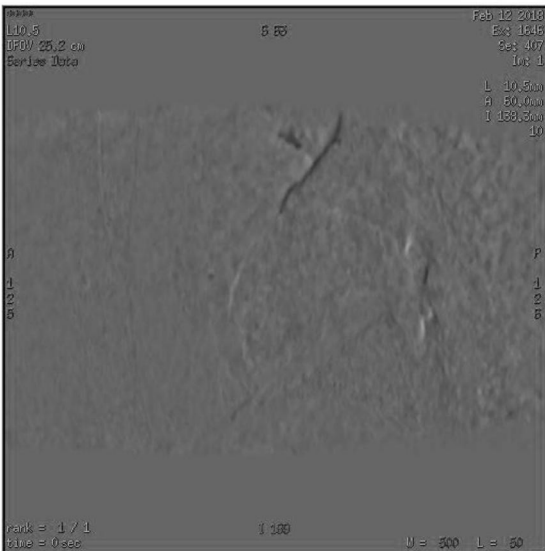


图27B

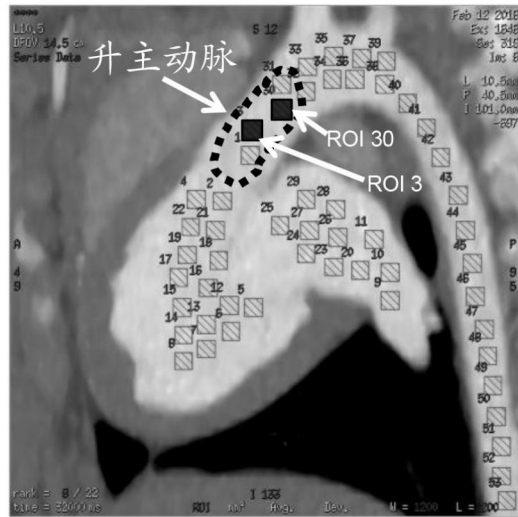


图28A

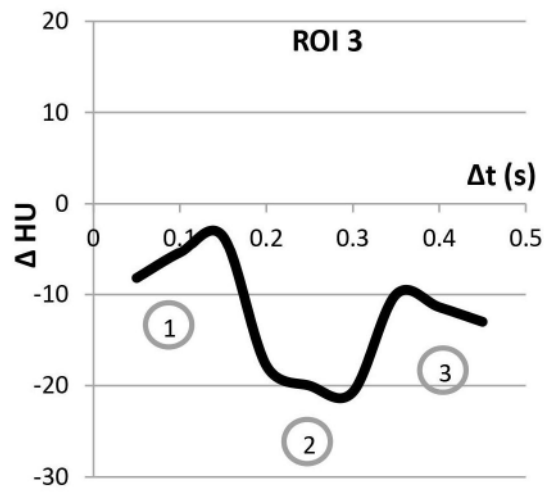


图28B

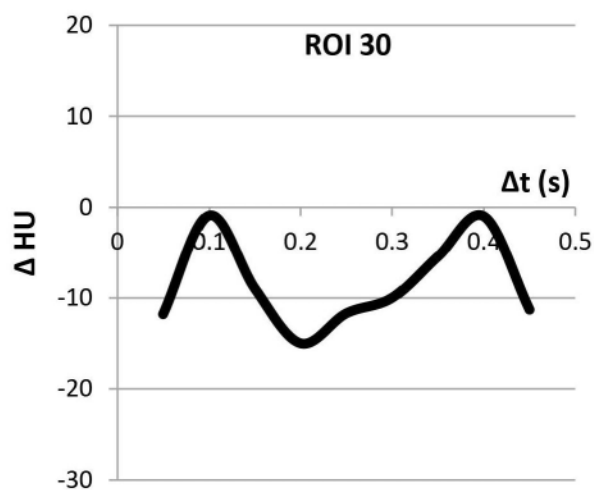


图28C

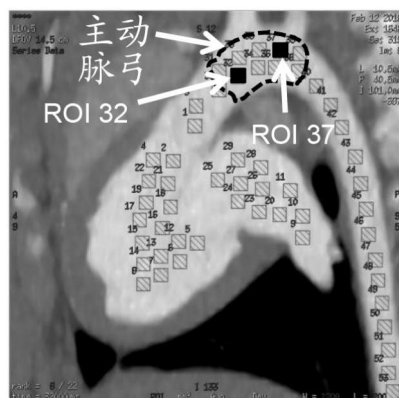


图29A

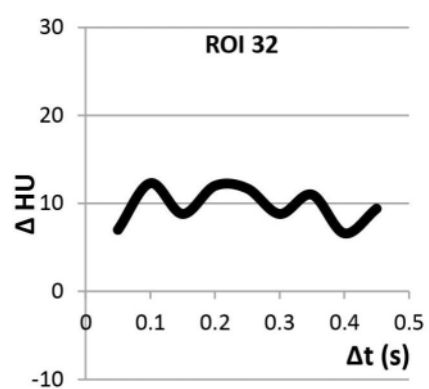


图29B

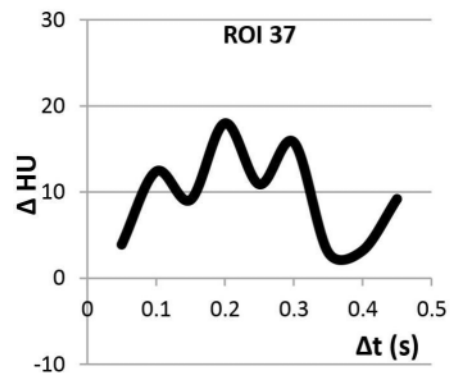


图29C

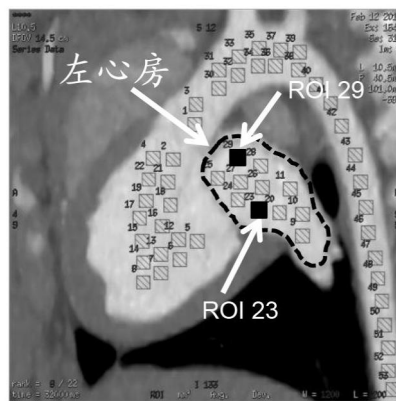


图30A

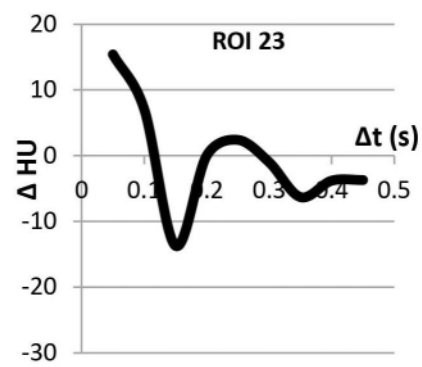


图30B

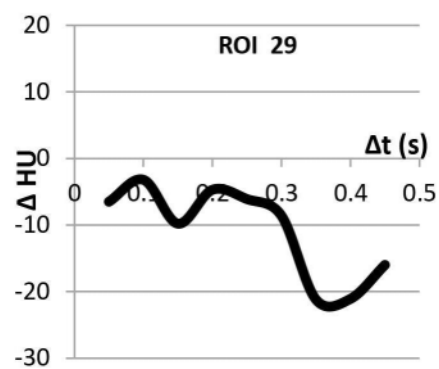


图30C

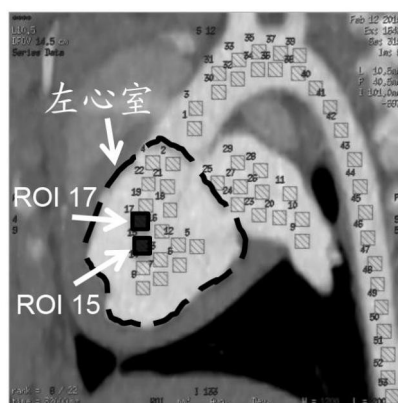


图31A

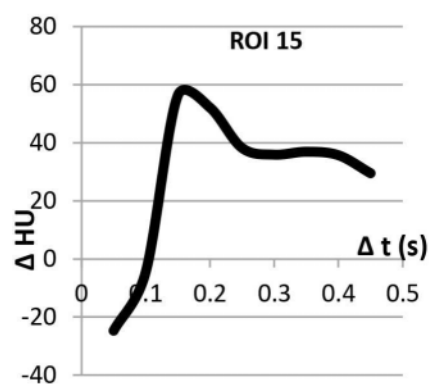


图31B

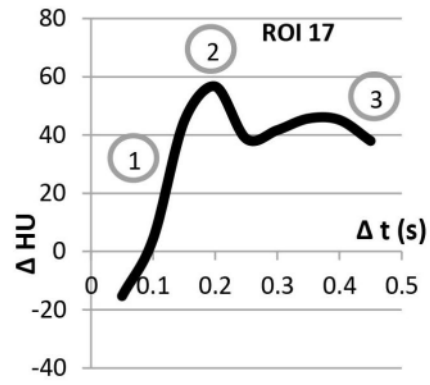


图31C

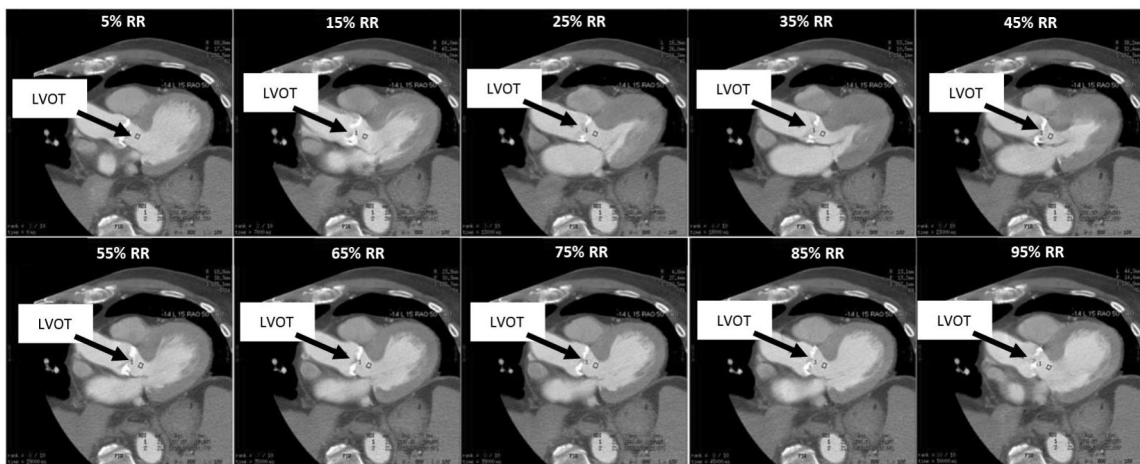


图32A

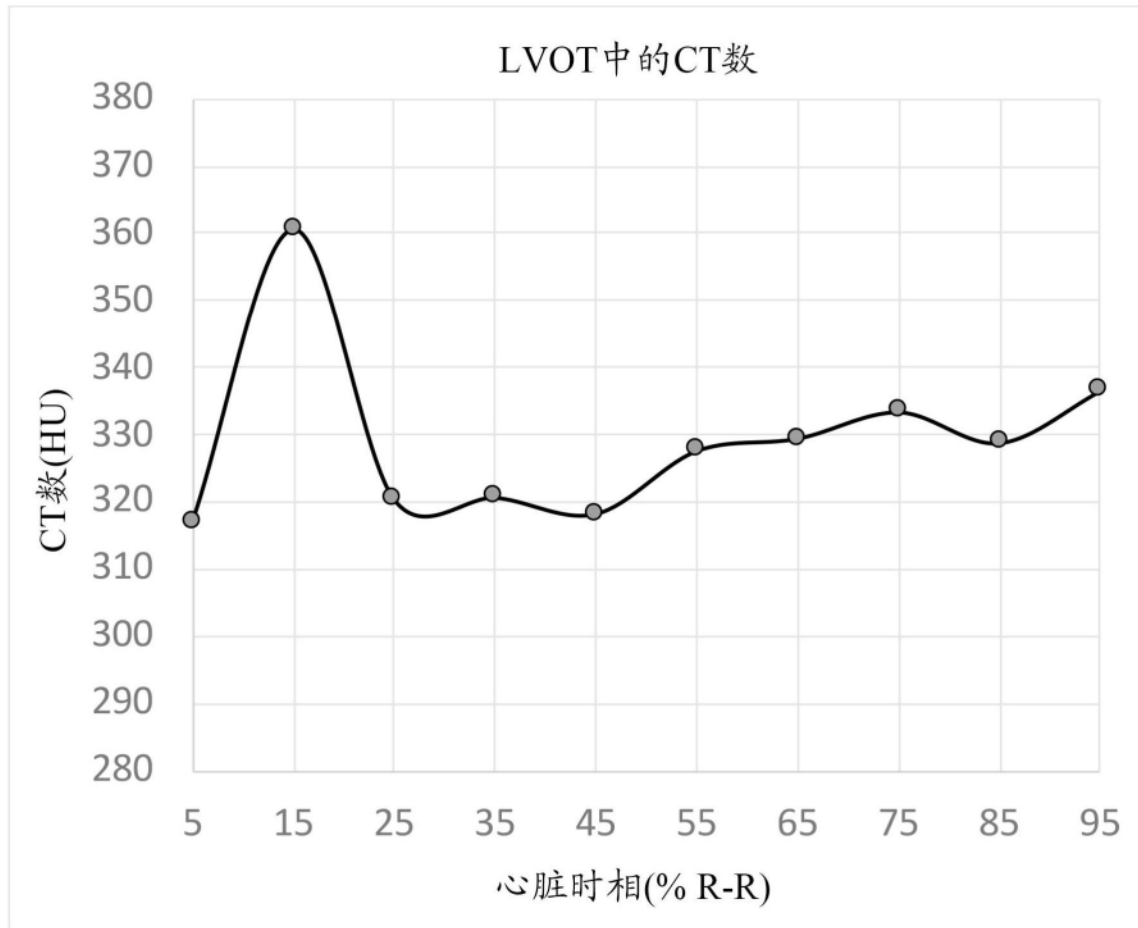


图32B

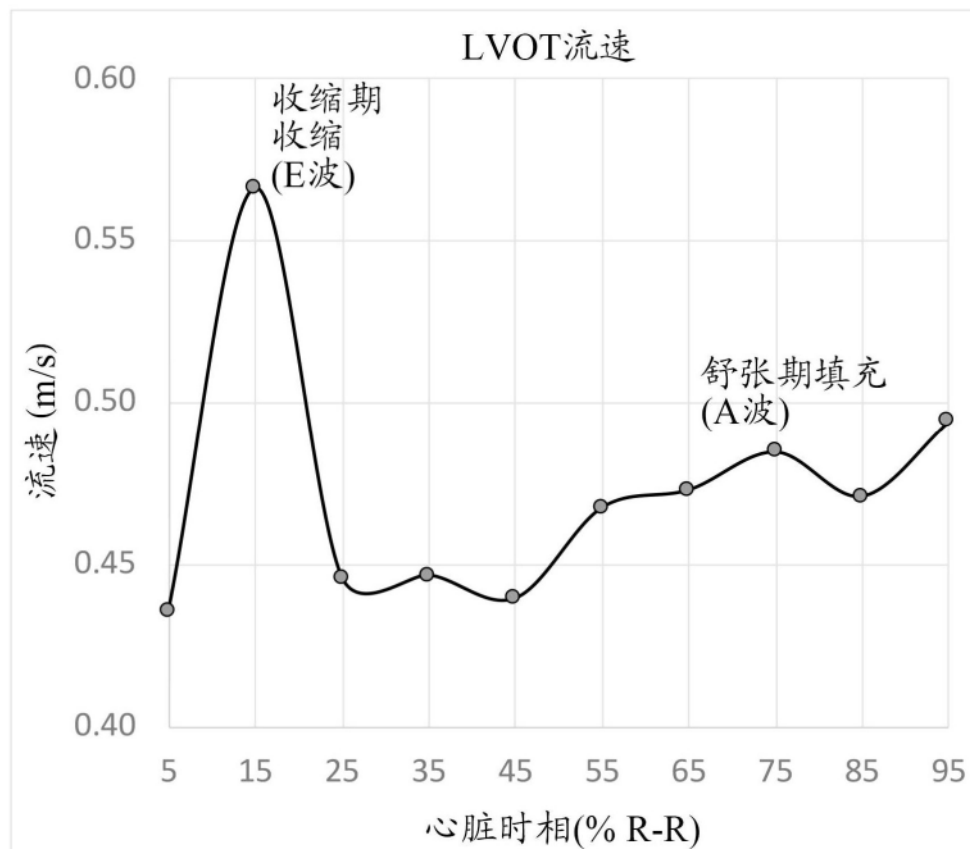


图32C

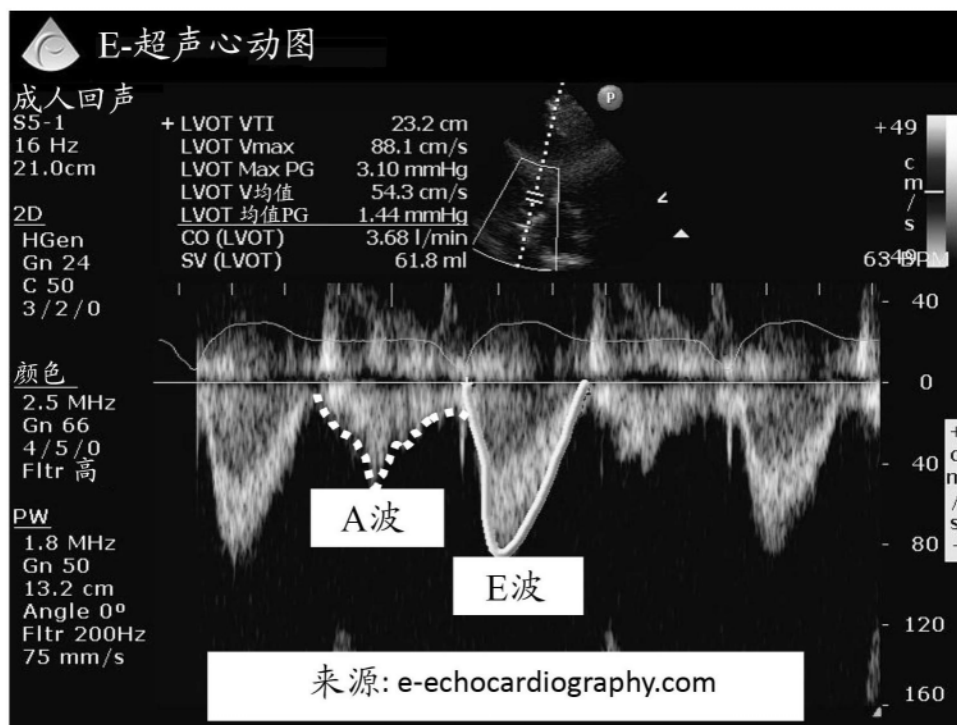


图32D

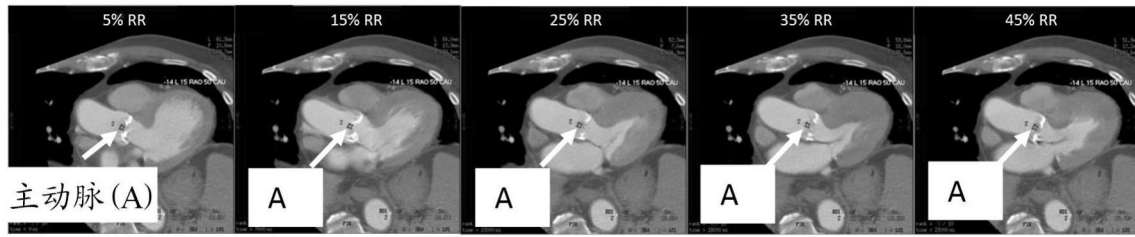


图33A

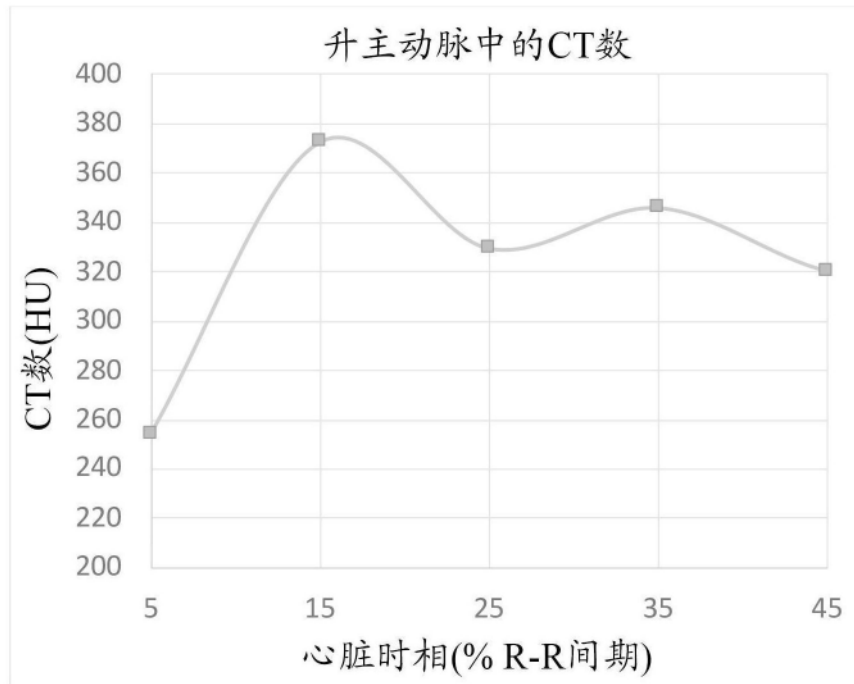


图33B

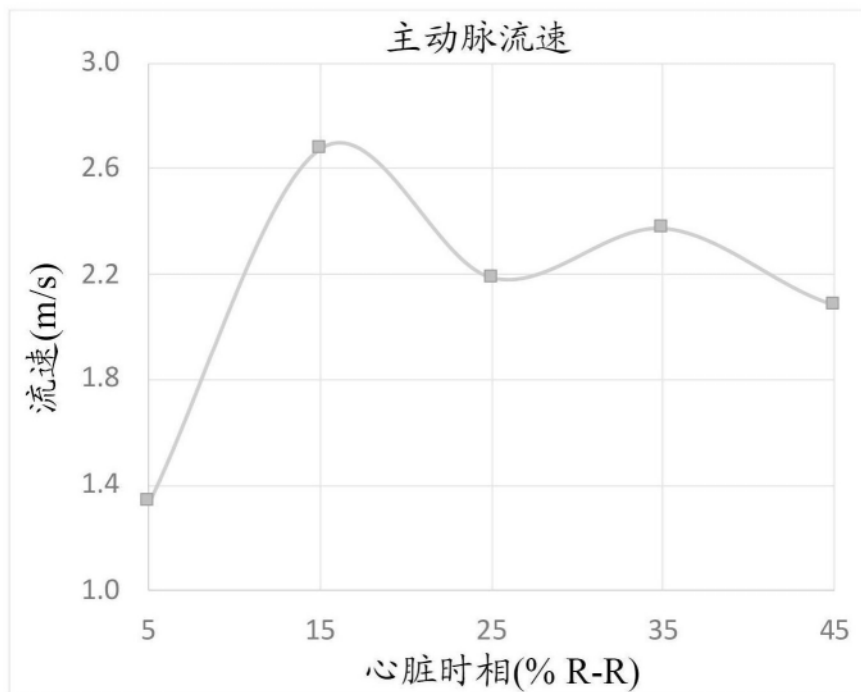


图33C

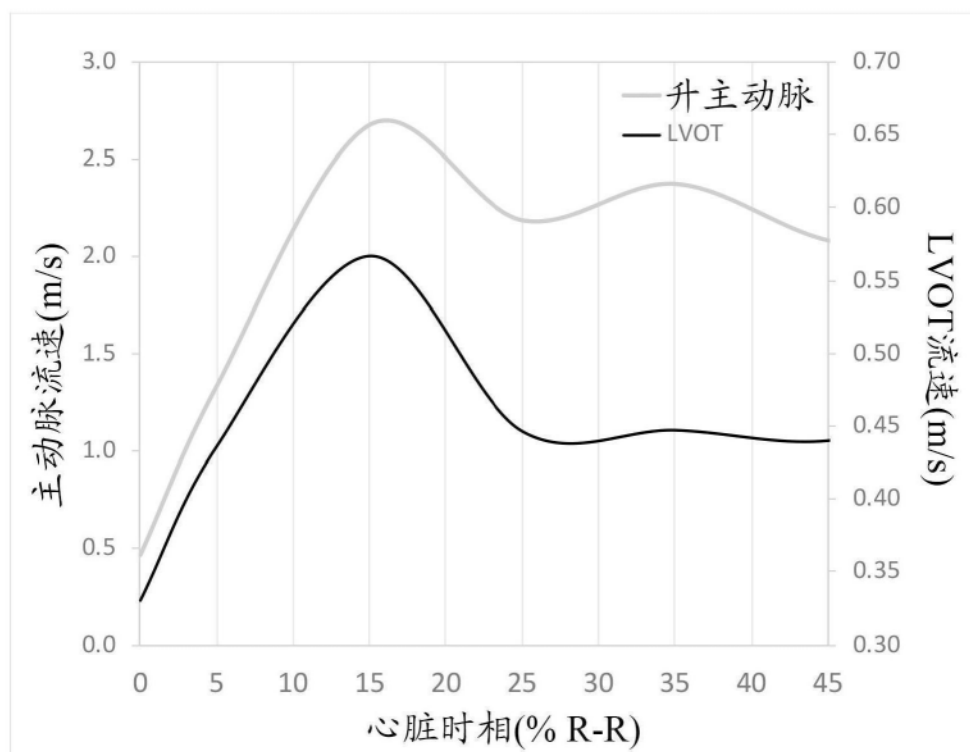


图33D

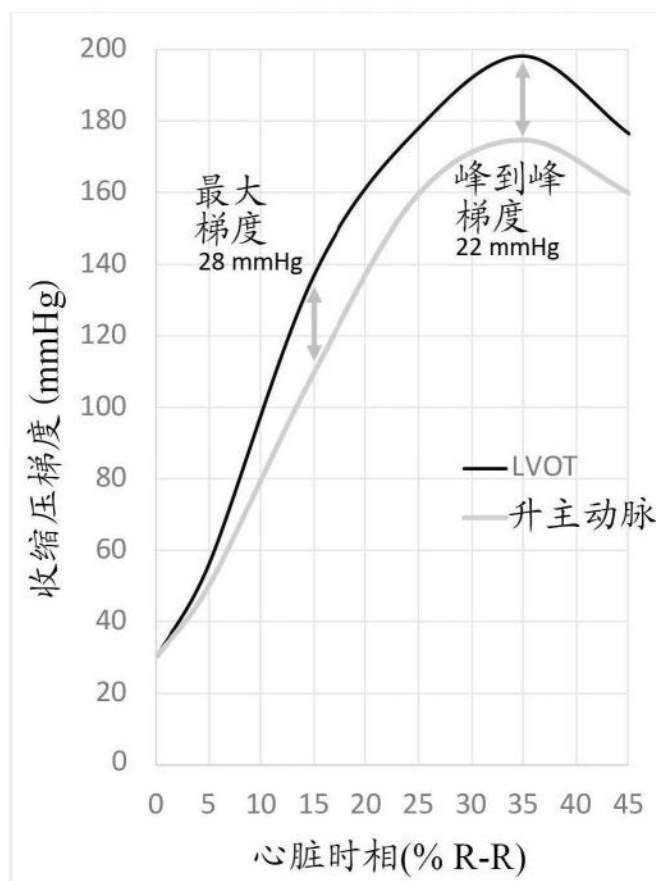


图33E

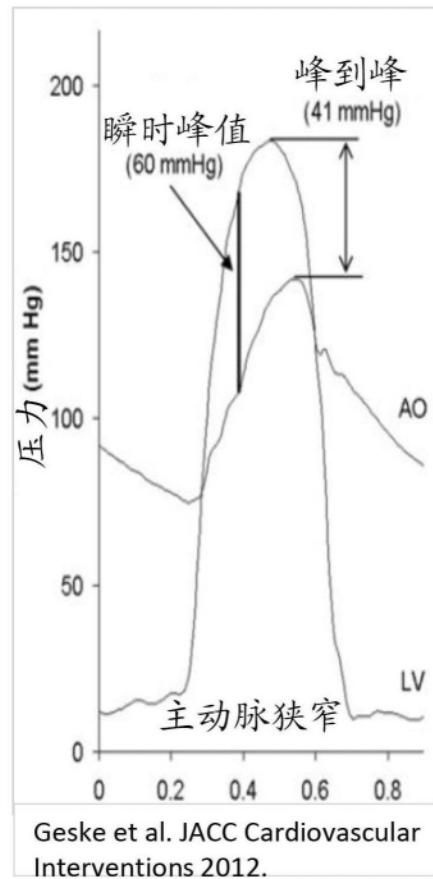


图33F

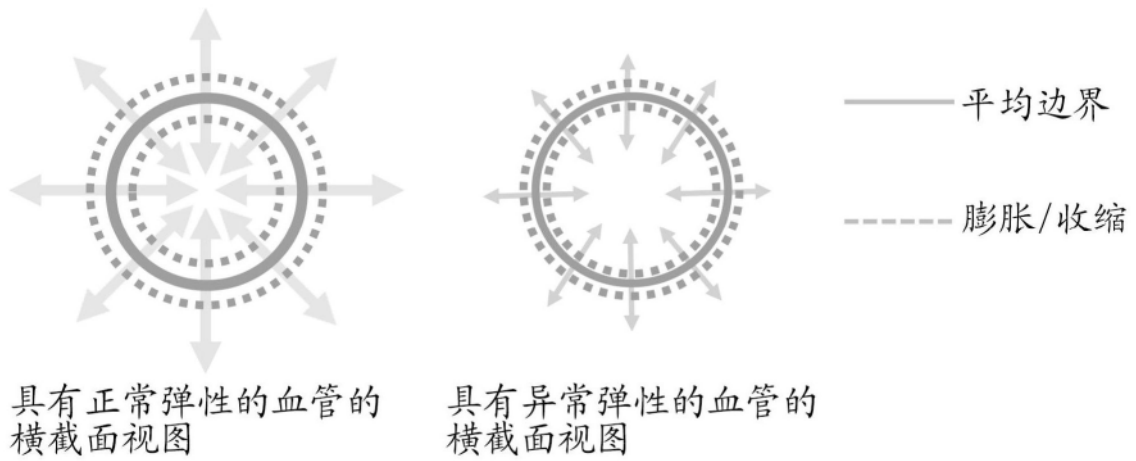


图34A

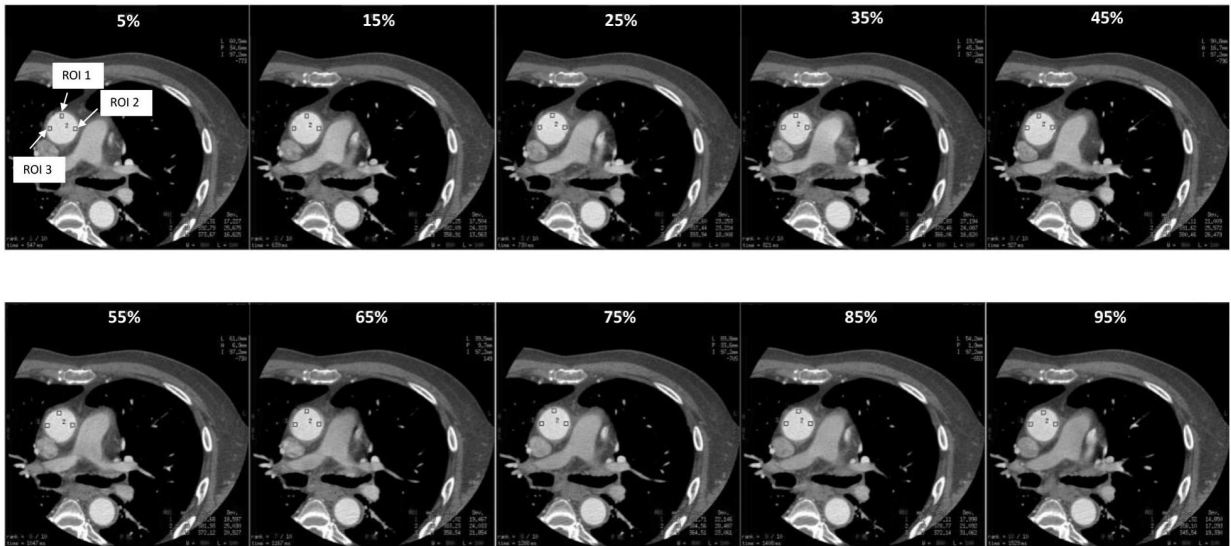


图34B

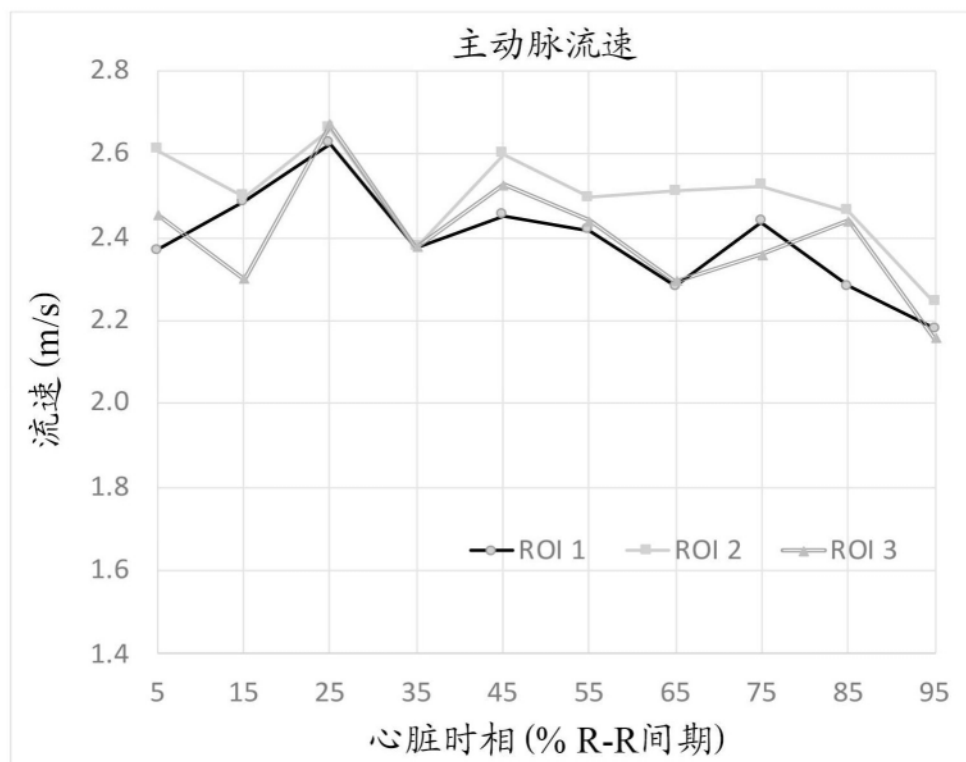


图34C

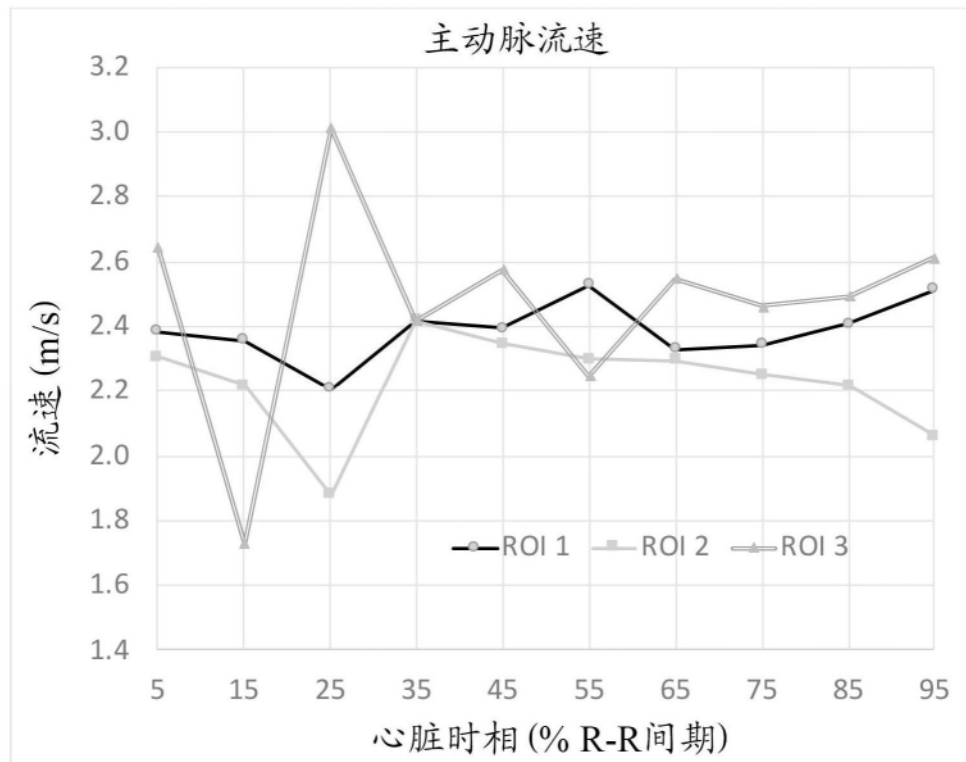


图34D

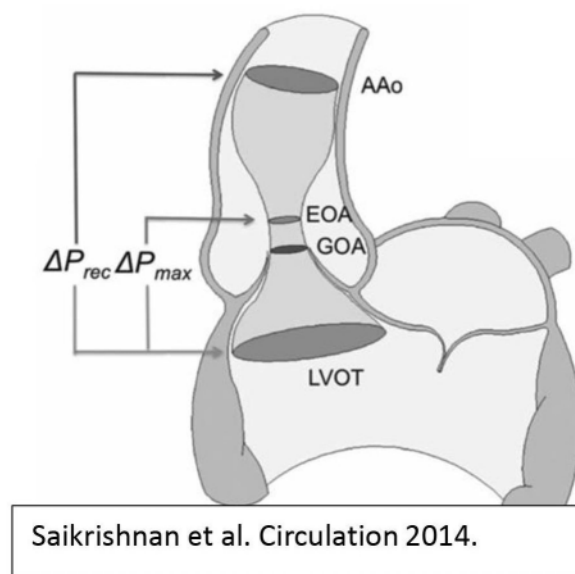


图35A

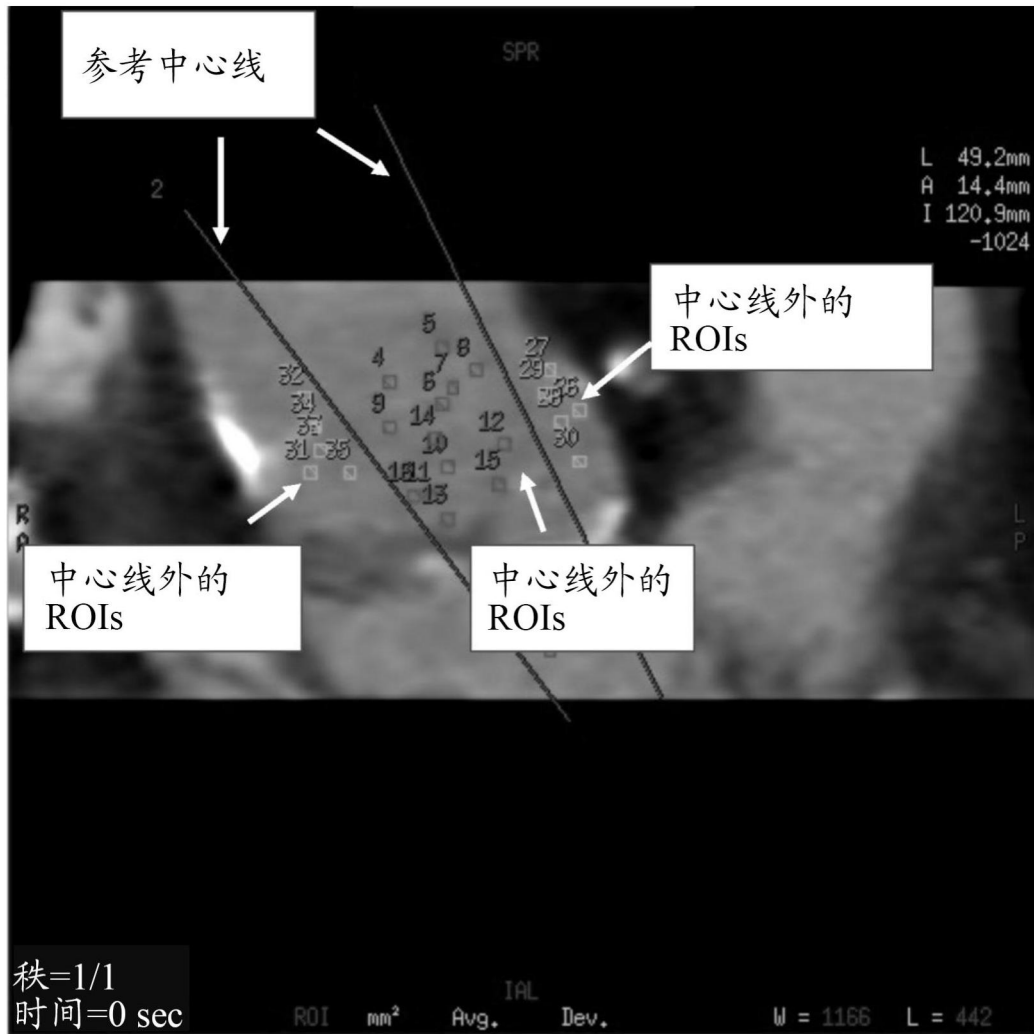


图35B

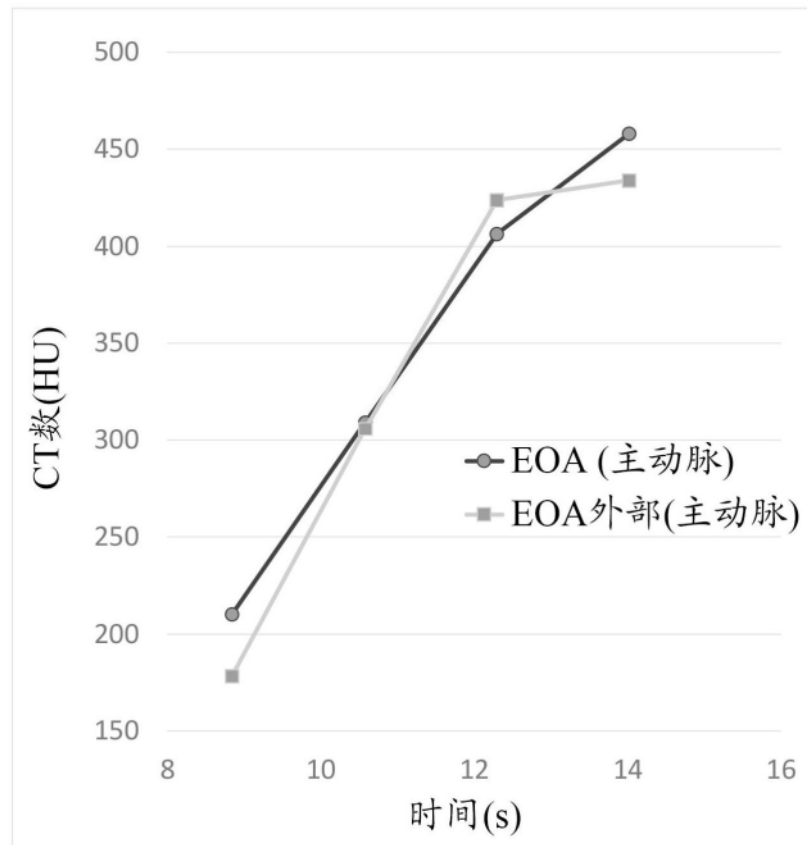


图35C

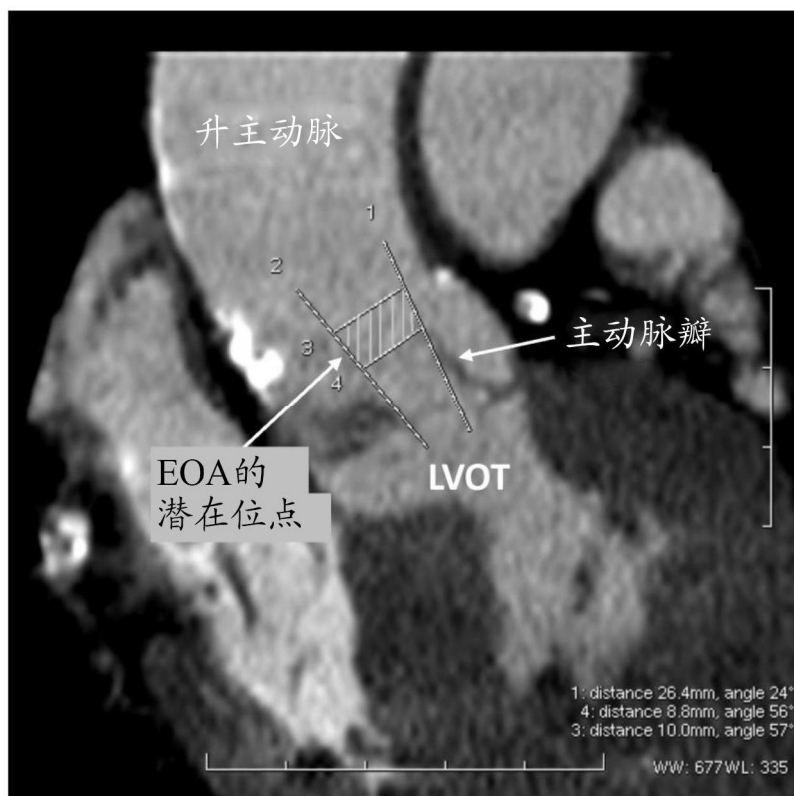


图35D

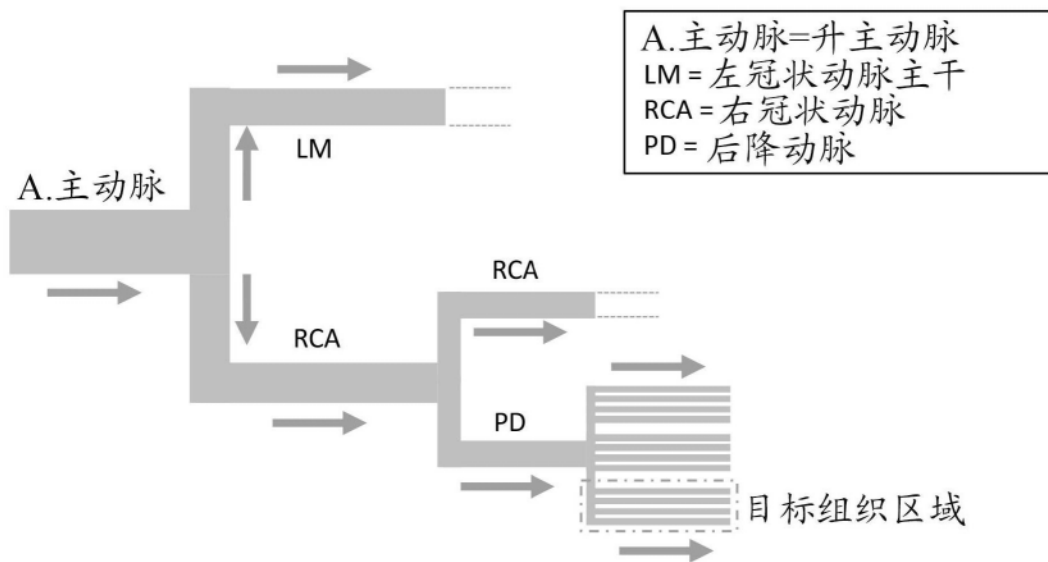


图36A

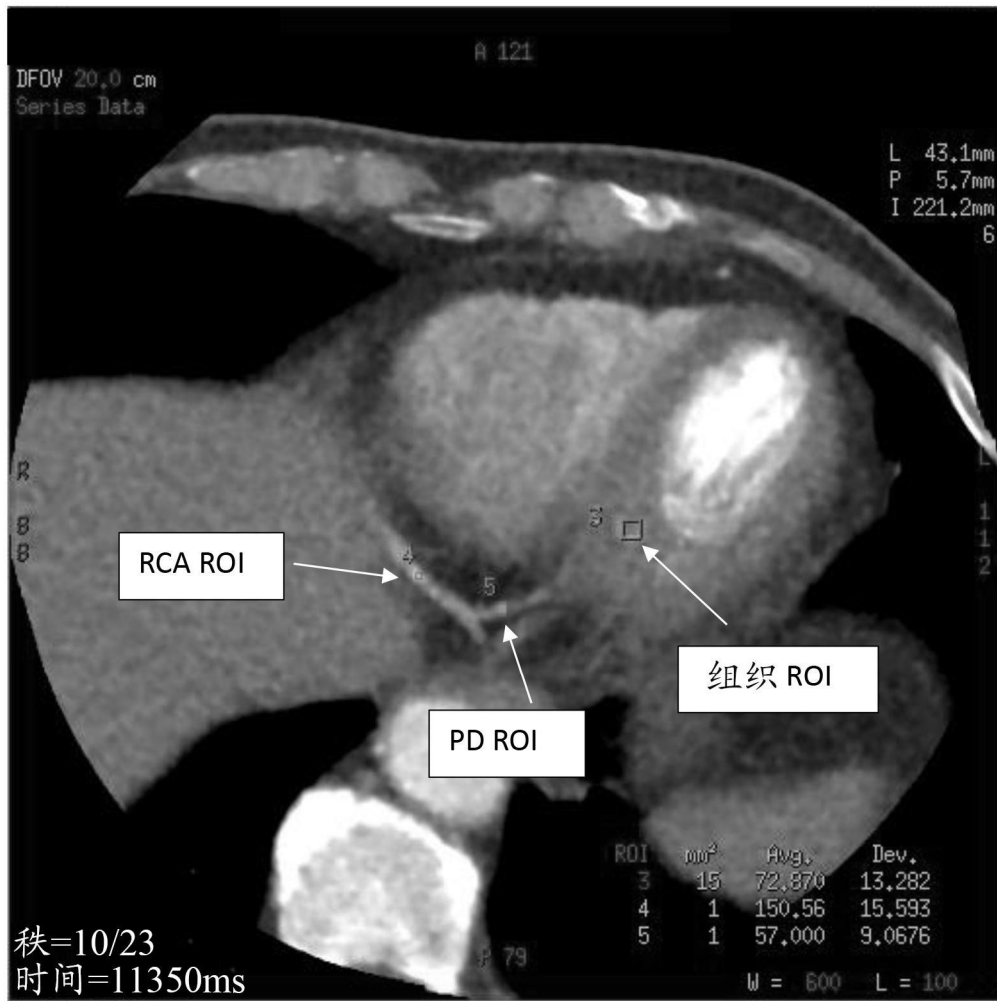


图36B

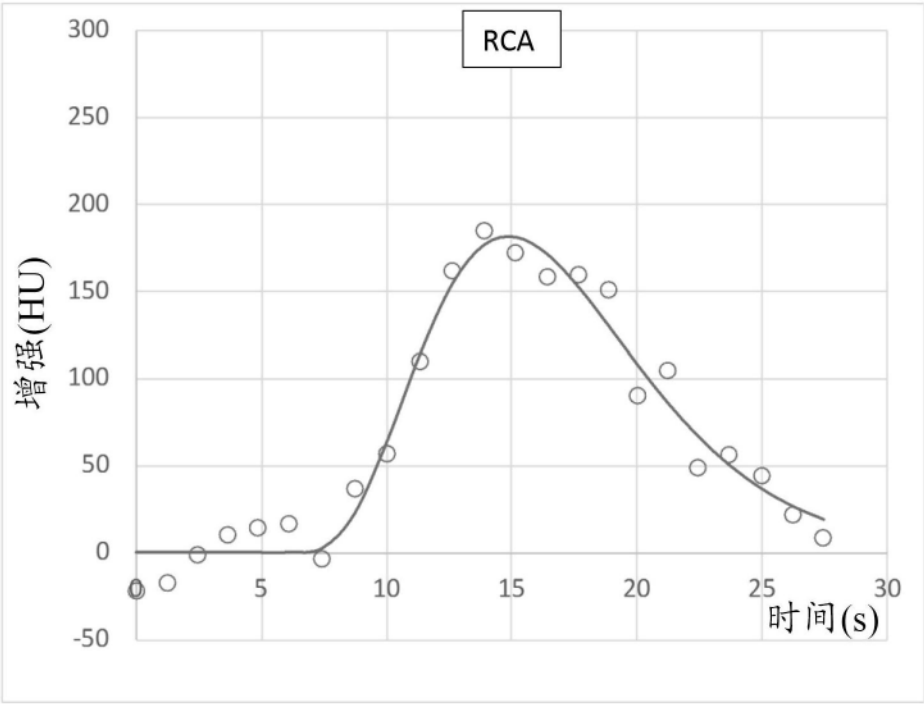


图36C

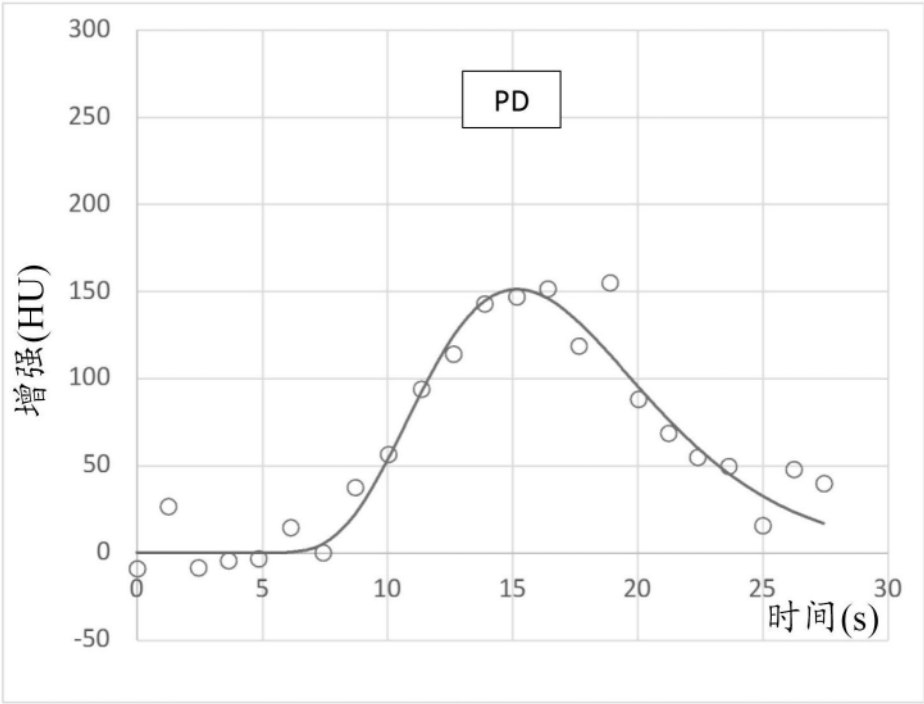


图36D

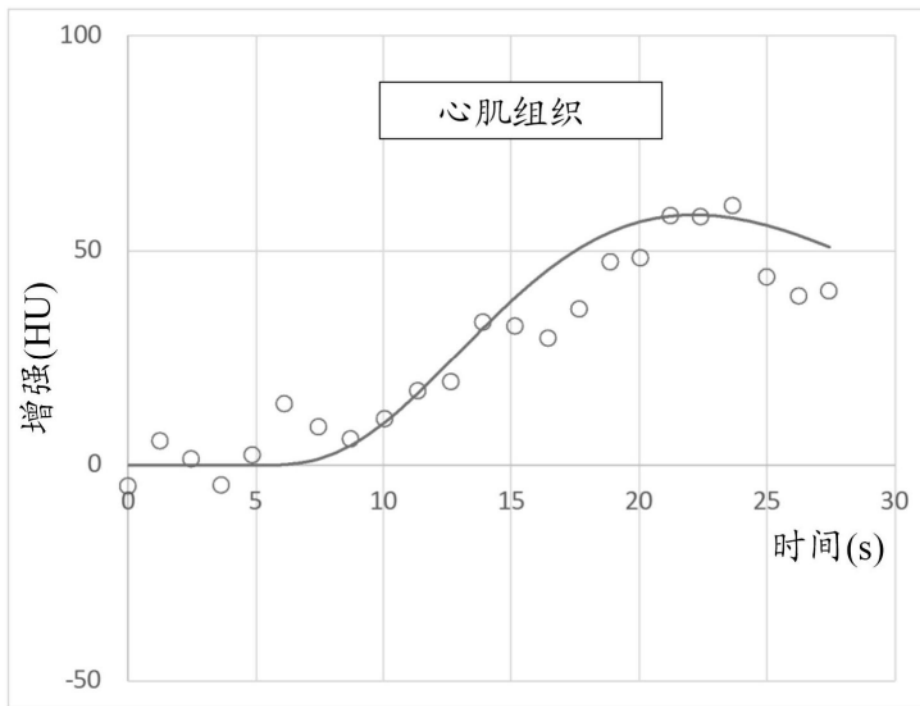


图36E

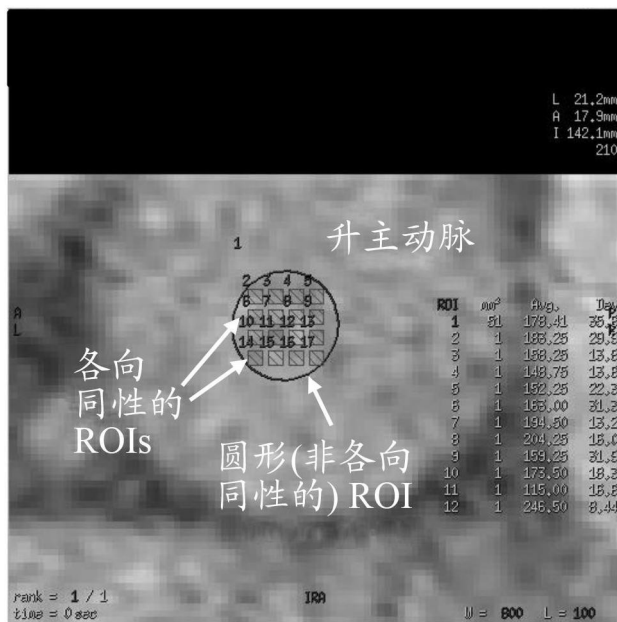


图37A

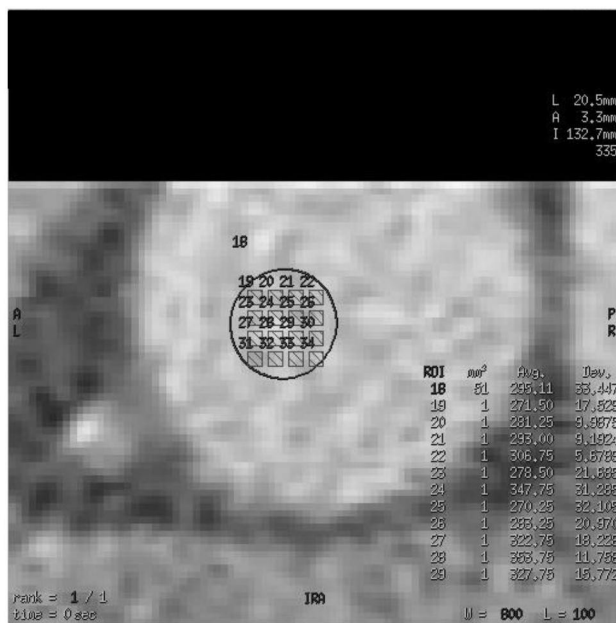


图37B

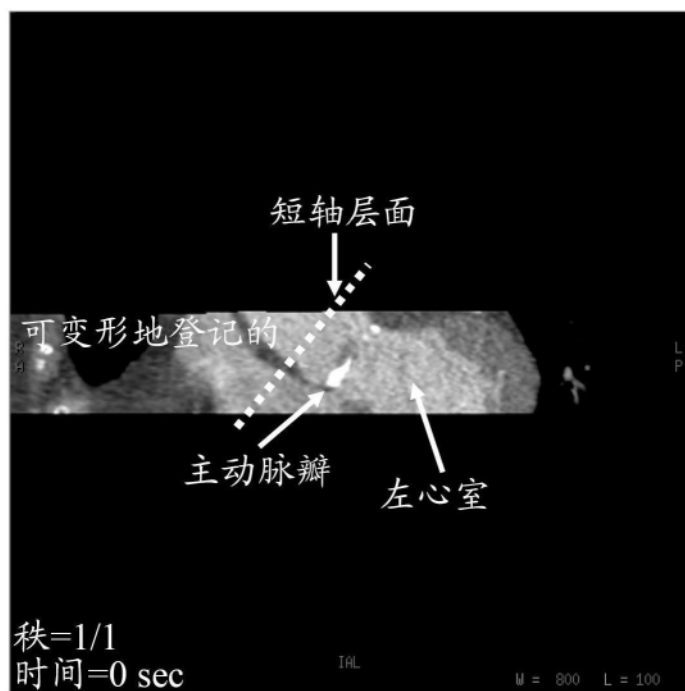


图37C

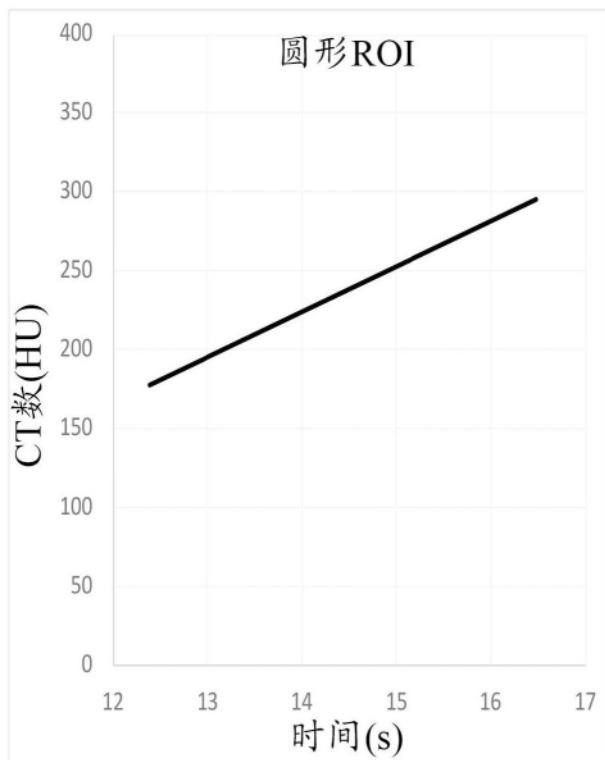


图37D

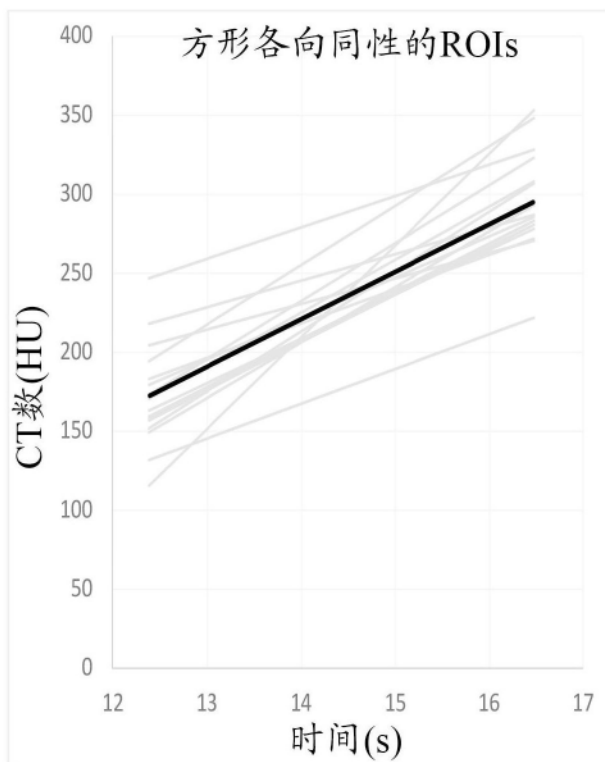


图37E