

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.12.011

专题:数字诊疗装备研发

“看清”颅内血管——高分辨率经颅超声诊疗系统

宗瑜瑾,路舒宽,万明习

西安交通大学生命科学与技术学院生物医学工程系/生物医学信息工程教育部重点实验室,陕西 西安 710049

【摘要】超声引导的脑部疾病治疗一直是科学家研究和关注的重点,超声监控在基于微泡介导的血脑屏障开放和脑部血管溶栓过程中具有独特优势。针对经颅超声在探测灵敏度、微小血管造影成像和血流灌注参量成像的分辨率和治疗过程中瞬态实时监控等方面的不足,本次首批获国家科技专项计划支持的高分辨率经颅超声诊疗系统将实现小区域脉冲逆转谐波造影成像/灌注参量成像、超时空分辨率微泡及空化成像,有望填补我国数字化诊疗设备在该领域的空白,为临床脑部疾病诊断和治疗提供革命性的技术手段。

【关键词】经颅超声;高分辨率成像;颅内血管;血脑屏障;溶栓;微泡;空化效应;开放式诊疗系统

【中图分类号】R-33;R445.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1233-03

High-resolution transcranial ultrasound diagnosis and treatment system for cerebral vessels

ZONG Yujin, LU Shukuan, WAN Mingxi

Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Department of Biomedical Engineering, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

Abstract: Ultrasound-guided brain disorder treatment has been the focus of research and attention. Ultrasound monitoring has unique advantages in the process of blood brain barrier opening and cerebral blood vessel thrombolysis mediated by microbubbles. Transcranial ultrasound has some deficiencies, including low detection sensitivity, low resolution for microvessel contrast imaging and perfusion parametric imaging, and lack of transient real-time monitoring. To overcome these shortages, in this project supported by the National Key Research and Development Program of China, a transducer and equipment system for high-resolution transcranial ultrasound is developed, achieving small region pulse inversion harmonic contrast imaging and perfusion parameter imaging, and spatial-temporal super-resolution active and passive imaging for cavitation bubbles. The proposed system is expected to fill the gaps in the field of digital medical equipment in China, to provide revolutionary technical means for the clinical diagnosis and treatment of brain diseases.

Keywords: transcranial ultrasound; high-resolution imaging; intracranial vessel; blood brain barrier; thrombolysis; micro-bubble; cavitation; open system of diagnosis and treatment

前言

2015年11月,加拿大Sunny Brook研究机构宣布首次成功利用磁共振引导聚焦超声突破人体大脑血脑屏障;同月,法国郎之万实验室在Nature上发表联合微泡颅内超分辨率超声成像的研究短文。这两项里程碑式的研究预示着经颅超声诊疗时代的到来,

超声将以低成本的便捷技术打破超声治疗中磁共振监控的主导地位。“国家重点研发计划”特别关注了数字诊疗设备研发类项目的开展。西安交通大学联合飞依诺科技有限公司、西京医院等国内著名研究机构及企业,并与法国国家健康与医学研究院Ayache Bouakaz教授、美国圣路易斯华盛顿大学陈红助理教授等国际知名学者合作开展“经颅三维动态超声微泡与空化成像技术及诊疗应用”研究项目,以提高我国数字诊疗设备的国际竞争力,填补经颅超声三维成像及诊疗系统的空白,为临床脑疾病诊断与治疗开辟新路径。

【收稿日期】2016-11-05

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0100700)

【作者简介】宗瑜瑾, E-mail: yjzong@mail.xjtu.edu.cn

【通信作者】万明习,博士,教授,研究方向:生物医学超声,生物医学信号获取、处理与成像, E-mail: mxwan@mail.xjtu.edu.cn

1 超声血脑屏障开放及血管溶栓

血脑屏障是血液与脑组织之间的一种特殊屏障,主要由脑血管内皮细胞及其之间的紧密连接、毛细血管基底膜及星形胶质细胞终足形成的胶质膜组成。它在阻止有害物质进入脑内的同时,也成为药物治疗脑内疾病的重大障碍^[1]。如何安全、可逆地开放血脑屏障一直是科学家研究和关注的重点。近10年来,聚焦超声联合微泡已被证实成为开放血脑屏障的新手段^[2-4]。2015年11月,加拿大桑尼布鲁克研究机构利用磁共振引导的经颅聚焦超声技术,通过发射低强度聚焦超声波束使得人脑中形成血脑屏障的脑内皮细胞分开,使药物有效地从细胞间隙中穿过,实现了非侵入性治疗。血栓性疾病在当今社会是严重危害人类健康的疾病之一,具有非常高的发病率和死亡率,对于血栓疾病治疗方法的研究也就具有十分重要的意义。超声溶栓在提高急性栓塞血管再通率方面的前景已被证实^[5]。从本质上看,不论是超声开放血脑屏障还是超声脑部血管溶栓,都是利用超声波的空化效应将构成血脑屏障的内皮细胞间隙打开或将脑部血栓击碎,达到治疗脑部疾病的目的。空化效应是指微小气泡(空化核)在声波作用下振动、膨胀、收缩的动力学过程^[6]。微泡作为人工空化核的引入,可极大地降低空化阈值,减少脑组织损伤,提高治疗效率。

2 超声监控在经颅血脑屏障开放/溶栓中的独特优势

已有研究表明,即使在诊断超声剂量下,微泡的惯性回缩力也可能导致微泡坍塌,由此产生的机械效应可能造成周围细胞结构破坏、血管壁损伤等潜在危险。可见,空化造成的损伤更为短时、随机、不可控。因此,对经颅聚焦超声治疗过程中的空化监控是保证手术安全、高效、精细进行的必要环节。目前对聚焦超声联合微泡开放血脑屏障的监控以磁共振监控为主。磁共振监控的优势主要体现在较高的图像分辨率、对组织温度实时变化的敏感性以及与超声治疗过程互不干扰^[7],然而常规的 T_1 、 T_2 和质子密度权重图像无法有效地对微米级气泡进行检测,很难实现真正意义上的实时监控。磁共振监控成像方法更多的是关注组织结构变化,缺乏对空化瞬态物理过程的监控,由此必将导致无法高效、精细地引导临床手术治疗过程,并可靠地预测治疗预期以外的副作用。

超声监控在基于空化机制微泡介导的血脑屏障开放和脑部血管溶栓过程中具有独特优势。包膜微泡在超声成像中的作用于1968年被首次发现,包膜微泡与周围血液声阻抗差有效增强了血流回波强度。对于包膜微泡造影成像,脉冲逆转谐波功率多普勒是目前得到广泛使用的经典微血管造影成像技术^[8]。如何抑制周围组织杂波干扰,提高造影组织比(Contrast Tissue Ratio, CTR),分辨出体内深部微小血管,仍然是目前最大的挑战。基于二阶Volterra滤波的脉冲逆转成像和脉冲逆转谐波解相关成像方法平衡了检测灵敏度和空间分辨率的矛盾,提高了CTR值^[9]。基于Morgan包膜微泡模型通过修正Herring方程构建微泡母小波而进行的脉冲逆转微泡小波变换造影成像在理论上具有更高的灵敏度、CTR值和信噪比^[10]。

基于空化微泡振动模型的脉冲逆转空化微泡小波变换成像技术,可进一步提高CTR值^[11]。超快平面波主动空化成像(Active Cavitation Imaging, ACI)能对空化微泡动态过程进行监控成像,优化波束分辨性能和提高计算速度是需要解决的主要问题^[12]。然而ACI的声发射信号会与治疗超声发生干扰,只能在治疗超声停止作用间隙进行成像,不能实时反映空化过程。针对该问题,基于时间曝光声学的被动空化成像实现了对空化的精确定位。此外,为了突破在成像分辨率、图像伪影和成像鲁棒性方面的限制,基于参数化技术的自适应波束合成也应用到了其中。

相比磁共振监控方法,超声监控方法对微泡介导的超声治疗过程中微泡的声回波信息更为敏感,在监控空化瞬态物理过程等方面具有独特的优势;而且越来越多阵列信号处理技术的应用也使得超声图像质量更高。

3 经颅超声成像技术及诊疗应用

2016年国家重点研发计划项目“经颅三维动态超声微泡与空化成像技术及诊疗应用”,在克服经颅超声信号衰减、探测深度和检测灵敏度等相互制约矛盾的基础上,设计可以突破颅骨限制实现脑部成像的低频超声二维阵列换能器,与超声成像设备的通道数目相匹配,方便实现二维阵列和现有超声成像设备的集成;与颅内聚焦治疗超声换能器、单晶超宽带被动空化检测换能器集成,形成成像/治疗/空化信号检测一体化复合超声换能器,以完成治疗和监控双重目的。针对颅骨内脑部血管成像,根据造影

微泡与颅内组织的声学特性在频率与相位调制的人射激励作用下的内在差异,研究脉冲逆转微泡小波变换超声造影信号多尺度分解小区域三维造影成像方法和血流灌注参量成像方法。为完成经颅聚焦超声治疗的三维空间引导并满足对治疗过程中瞬态物理过程的监控需求,基于颅内血管微泡及空化位置和轨迹追踪方法,形成小区域超分辨率三维实时超声成像方法。另外,转化脉冲逆转微泡小波变换谐波小区域三维超声造影成像/灌注参量成像,主动与被动三维超时空分辨率超声成像等关键技术,研制平面复合换能器和头盔式复合换能器引导和监控的经颅聚焦超声治疗系统,该系统将包括引导、监控和治疗模块化联动及相应一体化开放式操作平台,并将立足动物经颅超声血脑屏障开放/血管溶栓治疗实验,改进系统构成及优化算法。在符合国家安全、医学伦理要求下,联合对比磁共振成像在血脑屏障开放/血管溶栓治疗的应用,设计基于模块化联动及开放式操作诊疗系统的经颅超声血脑屏障开放/血管溶栓治疗临床人体实验与评价方案,区别并发挥磁共振成像和本项目超声成像在经颅治疗引导中各自的特性,突出超声成像对空化实时监控的优势,以更贴近临床需要及产品应用的方式对本项目关键技术、核心部件、开放式操作诊疗系统进行科学、分步的性能评价,为本项目中理论方法、技术应用、系统构成的产业化奠定基础。

4 结 语

超声成像在微泡介导的经颅血脑屏障开放和血管溶栓的独特优势,对于临床脑疾病实时监控具有重要意义,是开发新型数字化诊疗一体化设备的技术基础。本课题组提出的经颅三维动态超声微泡与空化成像技术及诊疗应用,综合了生物医学工程学、生物学、医学、医学物理学、材料学和通讯科学等前沿学科,是当前国内外关注的焦点,具有重要的科学意义;其结合经颅超声治疗与监控成像的复合换能器设计、三维高性能超声成像方法研发、治疗引导和

监控模块化联动及开放式操作诊疗系统研制和诊疗系统临床前期科学对比评价体系,将为我国数字诊疗装备和医疗器械产业发挥更大的科技支撑作用。

【参考文献】

- [1] ABBOTT N J, PATABENDIGE A A, DOLMAN D E, et al. Structure and function of the blood-brain barrier [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 13-25.
- [2] CHOI J, FESHITAN J, BASERI B, et al. Microbubble-size dependence of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in mice *in vivo* [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2010, 57(1): 145-154.
- [3] MARQUET F, TUNG Y S, TEICHERT T, et al. Targeting accuracy and closing timeline of the microbubble-enhanced focused ultrasound blood-brain barrier opening in non-human primates: International Symposium on Therapeutic Ultrasound [C]. AIP Publishing, 2012: 35-39.
- [4] WIEDEMAIR W, TUKOVIĆ Z, JASAK H, et al. On ultrasound-induced microbubble oscillation in a capillary blood vessel and its implications for the blood-brain barrier [J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(4): 1019-1045.
- [5] LAUER C, BURGE R, TANG D, et al. Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis [J]. *Circulation*, 1992, 86(4): 1257-1264.
- [6] YANG X, CHURCH C. A model for the dynamics of gas bubbles in soft tissue [J]. *J Acoust Soc Am*, 2005, 118(6): 3595-3606.
- [7] JENSEN C, RITCHIE R, GYÖNGY M, et al. Spatiotemporal monitoring of high-intensity focused ultrasound therapy with passive acoustic mapping [J]. *Radiology*, 2012, 262(1): 252-261.
- [8] SIMPSON D H, BURNS P N. Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1999, 46(1): 372-382.
- [9] PHUKPATTARANONT P, EBBINI E. Post-beamforming second-order Volterra filter for pulse-echo ultrasonic imaging [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2003, 50(8): 987-1001.
- [10] ZHAO X, ZHONG H, WAN M, et al. Ultrasound contrast imaging based on a novel algorithm combined pulse inversion with wavelet transform [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(8): 1292-1305.
- [11] LIU R, HU H, XU S, et al. Ultrafast active cavitation imaging with enhanced cavitation to tissue ratio based on wavelet transform and pulse inversion [J]. *J Acoust Soc Am*, 2015, 137(6): 3099-3106.
- [12] MONTALDO G, TANTER M, BERCOFF J, et al. Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009, 56(3): 489-506.

(编辑:黄开颜)



万明习 博士,教授,长期从事生物医学超声、生物医学信号获取、处理与成像领域的研究,首批入选国家百千万人才工程(1996)、国家杰出青年科学基金获得者(1999)、国家有突出贡献的中青年专家(1999)。