



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101742967 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 11

(21) 申请号 200880024880. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 06. 24

A61B 5/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/950, 148 2007. 07. 17 US

(56) 对比文件

US 5583902 A, 1996. 12. 10,

US 5583902 A, 1996. 12. 10,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 01. 15

US 6402697 B1, 2002. 06. 11,

CN 1650188 A, 2005. 08. 03,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/067982 2008. 06. 24

审查员 桂林

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/012023 EN 2009. 01. 22

(73) 专利权人 梅德拉股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 J·F·卡拉伏特 C·肯珀

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张政权

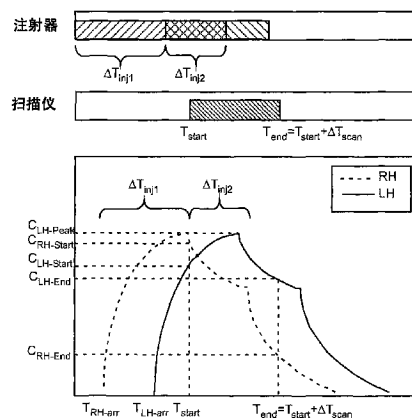
权利要求书4页 说明书20页 附图20页

(54) 发明名称

确定心肺功能评估和输液过程的参数的设备、系统和方法

(57) 摘要

确定用于成像过程的至少一个参数的方法, 所述成像过程包括包含对比增强剂的对比增强液的注射, 所述方法包括: 对于从注射对比增强液的对比剂团产生的感兴趣的第一区域, 把使用成像系统测量的至少一个对比时间增强曲线确定的分立点数据代入模型。在数个实施例中, 可以把足够数量的数据点代入模型中以确定模型中的生理变量值, 所述变量与心肺功能有关。例如, 变量可以与心肺功能有关。还把来自使用成像系统测量的感兴趣的第二区域的至少第二对比时间增强曲线的至少一个数据点代入模型。



1. 一种参数产生系统,用来确定将结合成像过程对病人执行的注射过程的至少一个参数,所述注射过程包括注射对比增强液,所述对比增强液其中包括对比增强剂,其适用于增强使用成像系统获得的图像的对比度,所述参数产生系统包括:

(a) 用于处理来自至少两个时间增强曲线的每一个的只有一个分立数据点而设计的模型,所述时间增强曲线的每一个与对应于该时间增强曲线的感兴趣区域相关联,且每个分立数据点构成所述时间增强曲线上对应于该分立数据点的一对测量,所述时间增强曲线由当向所述病人注入的对比增强液的测试团流经时通过扫描所述感兴趣区域产生;

(b) 输入系统,用于将所述分立数据点输入到供所述模型使用的所述参数产生系统中;以及

(c) 至少一个处理器,用于启用所述模型的操作且用于将从所述输入系统接收的所述分立数据点代入所述用于处理的模型,其中确定关于所述病人的将结合所述成像过程执行的所述注射过程的至少一个参数。

2. 如权利要求 1 所述的参数产生系统,其特征在于,把足够数量的所述分立数据点代入所述模型以确定所述模型中的生理变量的值,所述变量与心肺功能相关且用于确定针对将被执行的所述注射过程的所述至少一个参数。

3. 如权利要求 1 所述的参数产生系统,其特征在于,针对将被执行的所述注射过程的所述至少一个参数经由所述模型至少使用以下来确定:

(a) 对于血容量  $V_B$  的两个公式的一个:

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{CO}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{CO} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{CO}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right]}$$

以及对于心脏输出  $O_{CO}$  的公式:

$$Q_{CO} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}$$

其中每个分立数据点的至少一对测量是输入以求解所述血容量  $V_B$  和所述心脏输出  $O_{CO}$ ;以及

(b) 涉及使用以下至少一个公式的自动迭代过程:

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right] \text{ 以及}$$

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

其中所述血容量  $V_B$  和所述心脏输出  $O_{CO}$  是输入且对于至少注射流速  $Q_{inj}$  和注射历时  $T_{inj}$  的每一个,将其最大值到最小值迭代地输入以确定使得以下成本函数最小化的  $C(T_{Peak})$  和  $C(T_{start})$  的值:

$$Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} (|DesiredPeak - C(T_{peak})| + |DesiredTarget - C(T_{start})|)$$

由此使得所述成本函数最小化的所述注射流速  $Q_{inj}$  和所述注射历时  $T_{inj}$  的值是将要执行的所述注射过程的至少一个参数的两个, 其中  $C(T_{peak})$  是所述对比增强剂在由所述成像系统进行的扫描的峰值增强处的浓度且  $C(T_{start})$  是所述对比增强剂在由所述成像系统进行的扫描的起始时刻的浓度, 且所述至少两个感兴趣区域的至少一个中的对比增强剂的期望峰值浓度值  $DesiredPeak$  和期望目标浓度值  $DesiredTarget$  是由操作者输入到所述成本函数的。

4. 如权利要求 2 所述的参数产生系统, 其特征在于, 所述至少一个参数是注射对比增强液的所述注射过程的至少一个阶段的参数或成像过程的参数。

5. 如权利要求 2 所述的参数产生系统, 其特征在于, 来自第一感兴趣区域的时间增强曲线的所述分立数据点对应于所述对比增强液第一次通过第一感兴趣区域, 而来自第二感兴趣区域的时间增强曲线的所述分立数据点对应于所述对比增强液第一次通过第二感兴趣区域。

6. 如权利要求 5 所述的参数产生系统, 其特征在于, 第一感兴趣区域的时间增强曲线的经分析的部分与第二感兴趣区域的时间增强曲线的经分析的部分在时间上重叠。

7. 如权利要求 5 所述的参数产生系统, 其特征在于, 通过使用质量平衡守恒, 使在某个时刻时间增强曲线之一上的对比增强剂浓度与在所述某个时刻或与所述某个时刻接近的时刻另一个时间增强曲线上的对比增强剂浓度相关。

8. 如权利要求 7 所述的参数产生系统, 其特征在于, 假定第一感兴趣区域和第二感兴趣区域之间的所述对比增强液的损耗可以忽略不计。

9. 一种注射器系统, 包括:

(a) 至少一个加压系统, 用于对针对病人执行的注射过程的注射用的对比增强液加压, 所述对比增强液具有其中适于增强使用成像系统获得的图像的对比度的对比增强剂; 以及

(b) 参数产生系统, 用于确定针对将对病人执行的注射过程的至少一个参数, 所述注射过程包括注射其中具有对比增强剂的对比增强液, 所述对比增强剂适用于增强使用成像系统中获得的图像的对比度, 所述参数产生系统包括:

(I) 用于处理来自至少两个时间增强曲线的每一个的只有一个分立数据点而设计的模型, 所述时间增强曲线的每一个与对应于该时间增强曲线的感兴趣区域相关联, 且每个分立数据点构成所述时间增强曲线上对应于该分立数据点的一对测量, 所述时间增强曲线由当向所述病人注入的对比增强液的测试团流经时通过扫描所述感兴趣区域产生;

(II) 输入系统, 用于将所述分立数据点输入到供所述模型使用的所述参数产生系统中; 以及

(III) 至少一个处理器, 用于启用所述模型的操作且用于将从所述输入系统接收的所述分立数据点代入所述用于处理的模型, 其中确定关于所述病人的将结合所述成像过程执行的所述注射过程的至少一个参数。

10. 一种系统, 包括:

(a) 注射器系统, 用于在将针对病人执行的注射过程中注射对比增强液, 所述对比增强液具有其中适于增强图像的对比度的对比增强剂;

(b) 成像系统,用于在所述成像过程中获得所述图像;以及

(c) 参数产生系统,以确定针对将对病人结合所述成像过程执行的所述注射过程的至少一个参数,所述参数产生系统包括:

(I) 用于处理来自至少两个时间增强曲线的每一个的只有一个分立数据点而设计的模型,所述时间增强曲线的每一个与对应于该时间增强曲线的感兴趣区域相关联,且每个分立数据点构成所述时间增强曲线上对应于该分立数据点的一对测量,所述时间增强曲线由当向所述病人注入的对比增强液的测试团流经时通过扫描所述感兴趣区域产生;

(II) 输入系统,用于将所述分立数据点输入到供所述模型使用的所述参数使用系统中;以及

(III) 至少一个处理器,用于启用所述模型的操作且用于将从所述输入系统接收的所述分立数据点代入所述用于处理的模型用于确定关于所述病人的将结合所述成像过程执行的所述注射过程的至少一个参数。

11. 如权利要求 1 所述的参数产生系统,针对将被执行的所述注射过程的所述至少一个参数经由所述模型至少使用以下来确定:

(a) 对于血容量  $V_B$  的两个公式的一个:

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{CO}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{CO} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{CO}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right]}$$

以及对于心脏输出  $O_{CO}$  的公式:

$$Q_{CO} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}$$

其中每个分立数据点的至少一对测量是输入以求解所述血容量  $V_B$  和所述心脏输出  $O_{CO}$ ;以及

(b) 涉及使用以下至少一个公式的自动迭代过程:

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right] \text{ 以及}$$

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}} \text{ 其中所述血容量 } V_B \text{ 和所述心脏输出 } O_{CO} \text{ 是输入且对于}$$

至少注射流速  $Q_{inj}$  和注射历时  $T_{inj}$  的每一个,将其最大值到最小值迭代地输入以确定使得以下成本函数最小化的  $C(T_{Peak})$  和  $C(T_{start})$  的值:

$$T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min \left( \begin{array}{l} |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ |C_{LH-start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ \gamma, \text{if} (Q_{inj}(R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load}) \end{array} \right)$$

由此使得所述成本函数最小化的所述注射流速  $Q_{inj}$  和所述注射历时  $T_{inj}$  的值是将要执行的所述注射过程的至少一个参数的两个, 其中  $C(T_{Peak})$  是所述对比增强剂在由所述成像系统进行的扫描的峰值增强处的浓度且  $C(T_{start})$  是所述对比增强剂在由所述成像系统进行的扫描的起始时刻的浓度, 且其中  $T_{start}$  是扫描开始的时间,  $R_1$  是在仅注射对比剂的一个阶段中的注射速率,  $\Delta T_{inj1}$  是仅注射对比剂的那个阶段的持续时间,  $R_2$  是在注射对比剂和稀释剂的阶段中的注射速率,  $\Delta T_{inj2}$  是注射对比剂和稀释剂那个阶段的持续时间,  $C_{LH-Peak}$  ( $C_{左心-峰值}$ ) 是在左心中峰值增强处计算出的浓度,  $C_{LH-Desired}$  ( $C_{左心-期望}$ ) 是在左心中峰值增强处的期望浓度,  $C_{LH-Start}$  ( $C_{左心-开始}$ ) 是在扫描开始时左心中计算出的浓度,  $C_{LH-Target-Desired}$  ( $C_{左心-目标-期望}$ ) 是在扫描开始时左心中的期望浓度,  $C_{LH-End}$  ( $C_{左心-结束}$ ) 是在扫描结束时或  $T_{End}$  时左心中计算出的浓度,  $C_{RH-Start}$  ( $C_{右心-开始}$ ) 是在扫描开始时右心中计算出的浓度,  $C_{RH-Target-Desired}$  ( $C_{右心-目标-期望}$ ) 是在扫描开始时右心中的期望浓度,  $C_{RH-End}$  ( $C_{右心-结束}$ ) 是在扫描结束时右心中计算出的浓度,  $\alpha$  是加权因子,  $\beta$  是加权因子以及  $\gamma$  是处罚值 (penalty value), 其中如果  $(Q_{inj}(R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load})$  是真的, 则  $\gamma$  为非零, 如果  $(Q_{inj}(R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load})$  不是真的, 则  $\gamma$  为 0, 其中  $V_{Load}$  是可用的对比剂的总量, 且所述至少两个感兴趣区域的至少一个中的对比增强剂的期望峰值浓度值  $DesiredPeak$  和期望目标浓度值  $DesiredTarget$  是由操作者输入到所述成本函数的。

## 确定心肺功能评估和输液过程的参数的设备、系统和方法

[0001] 有关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2007 年 7 月 17 日提交的、美国临时专利申请 60/950, 148 的权益, 该申请引用在此作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明涉及用于确定过程、心肺功能评估以及输液的参数的设备、系统和方法, 尤其涉及根据病人的心肺功能评估 (例如, 心输出量) 而对病人输送药液的设备、系统和方法, 特别是, 在医疗注射过程期间对病人输入对比剂的设备、系统和方法。

[0005] 提供下面的信息来帮助读者理解下面揭示的本发明以及一般使用本发明的环境。没有使这里使用的术语限制于任何特定狭义解释的意图, 除非在本文件中另行清楚地陈述。这里阐明的参考物可以促进对于本发明或本发明的背景的理解。结合这里引用的所有参考物的揭示作为参考。

[0006] 用于放射性检查的对比剂的给药过程 (例如, 具有加电的注射器) 一般始于临床医师用一定体积的对比剂药物来注入空的一次性注射器。在其它过程中, 使用一种预先注入了对比剂的注射器。临床医师然后确定要给予病人的体积流速和对比剂体积, 以使诊断图像成为可能。其体积和流速均由操作者确定的盐溶液的注射过程经常紧跟在将对对比剂给予静脉和动脉的给药过程之后。许多当前可得到的注射器允许操作者对体积流速和输液体积的多个分立的阶段 (phase) 进行编程。例如, 可从宾夕法尼亚州的印地安诺拉的 Medrad 股份有限公司得到的 **SPECTRIS SOLARIS**<sup>®</sup> 和 **STELLANT**<sup>®</sup> 注射器提供多达且包括 6 对分立的体积流速和体积 (对病人输液的体积, 例如, 对比剂和 / 或盐水) 或 6 个阶段的入口。例如, 在美国专利 6, 643, 537 以及美国专利申请公开 2004-0064041 中揭示了这些注射器和使用这些注射器的注射器控制协议, 这里结合这些揭示作为参考。对于每一类过程和每一个经历注射 / 成像过程的病人, 一般由操作者手动地输入适于这些阶段的区域中的值或参数。另一方面, 先前手动输入的体积和流速的值可以被存储, 并且在晚些时候从计算机存储器调用。然而, 为特定病人的特定过程确定这些参数的方式在继续不断地发展。

[0007] 在这方面, 已经认识到在成像和其它过程期间不同病人所要求的对比剂量的差异。例如, 这里结合其揭示作为参考的美国专利 5, 840, 026 揭示了使用在注射之前或注射期间得到的病人特定数据来定制对病人进行注射的设备和方法。虽然已经认识到医疗成像过程剂量要求的差异是基于病人的差异的, 但是对于在医疗成像过程期间注射对比剂, 传统医疗成像过程继续使用预先设置剂量或标准输液协议。考虑到近来可用的增加扫描速度的 CT 扫描仪包括 MDCT (或 MSCT) 扫描仪, 与在使用这种快速扫描仪的世界各地的双阶段或其它多阶段注射相比, 单阶段注射是起主导作用的。虽然为输液使用标准的、固定的或预定的协议 (无论是单阶段的、双阶段的或多阶段的) 简化了过程, 但是在相同的协议下向不同病人提供相同量的对比剂会在图像对比度和质量方面产生极其不同的结果。此外, 在引入最新的 MDCT 扫描仪时, 在临床实践和 CT 文学方面的公开的问题是单层、螺旋扫描仪一起使用的标准对比度协议是否会对使用 MDCT 机器的过程给出很好的解释。

[0008] 数个研究已经尝试以 CT 血管对比 (CTA) 期间注射过程的定量分析来改进和预测

动脉增强。例如, Bae 和同事开发了对比度性能的药代动力学 (PK) 模型, 并且借助于寻找引起最统一的动脉增强的驱动功能来求解所耦合的微分方程系统。K. T. Bae, J. P. Heiken 以及 J. A. Brink, “Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part I. Prediction with a computer model” (“在 CT 处的主动脉和肝对比剂增强, 第一部分, 用计算机模型预测”), *Radiology*, 207 卷, 647-55 页 (1998); K. T. Bea, “Peak contrast enhancement in CT and MR angiography: when does it occur and why? Pharmacokinetic study in a porcine model” (“CT 中的峰值对比度增强以及 MR 血管对比: 何时发生和为何发生? 在猪模型中的药代动力学研究”), *Radiology*, 227 卷, 809-16 页 (2003); K. T. Bea 等人, “Multiphasic Injection for Uniform Prolonged Vascular Enhancement at CT Angiography: Pharmacokinetic Analysis and Experimental Porcine method” (“用于 CT 血管对比的统一延长血管增强的多阶段注射方法: 药代动力学分析以及实验性猪方法”), *Radiology*, 216 卷, 872-880 页 (2000); 美国专利 5, 583, 902、5, 687, 208、6, 055, 985、6, 470, 889、以及 6, 635, 030, 这里结合这些揭示作为参考。Bea 等人阐述的对于简化的房室模型的一组微分方程的反解表示指数下降的对比剂流速会导致 CT 成像过程中最优的 / 恒定的增强。然而, 通过 PK 模型的反解计算的注射分布是大多数无主要修改的 CT 高压注射器不容易实现的分布。

[0009] 在另一个方法中, Fleischman 和同事以“黑盒子”来处理心血管生理学和对比动力学, 并且通过用短的对比如对比剂团 (近似于单位脉冲) 强迫系统而确定其脉冲响应。在该方法中, 对脉冲响应执行傅里叶变换, 并且操纵该传递函数估计值来确定比以前的实践更优化的注射轨迹估计值。D. Fleischmann 和 K. Hittmair, “Mathematical analysis of arterial enhancement and optimization of bolus geometry for CT angiography using the discrete Fourier transform” (“动脉增强的数学分析以及使用离散傅里叶变换对 CT 血管对比的对比剂团几何形状的优化”), *J Comput Assist Tomogr*, 23 卷, 474-84 页 (1999), 这里结合这些揭示作为参考。

[0010] 对比剂的单阶段给药过程 (一般, 在一个流速时 100 到 150mL 的对比剂) 导致不统一的增强曲线。例如, 见上述 D. Fleischmann 和 K. Hittmair 以及 K. T. Bae 的 “Peak contrast enhancement in CT and MR angiography: when does it occur and why? Pharmacokinetic study in a porcine model” (“CT 中的峰值对比度增强以及 MR 血管对比: 何时发生和为何发生? 在猪模型中的药代动力学研究”), *Radiology*, 227 卷, 809-16 页 (2003), 这里结合其揭示作为参考。因此, Fleischmann 和 Hittmair 提供了一个方案, 该方案试图使对比剂的给药过程适用于为个别病人定制的双阶段注射, 意图使主动脉成像最优化。控制 CT 对比剂显示的基本难度在于高渗透性药丸从中央血室很快地扩散。另外, 不包含对比剂的血混合和稀释了对比剂。

[0011] Fleischmann 禁止在诊断扫描之前注射对比剂 (4ml/s 时 16ml 的对比剂) 的小对比剂团注射、测试对比剂团注射。在感兴趣的血管上进行动态增强扫描。把所产生的处理扫描数据 (测试扫描) 解释为病人 / 对比剂系统的脉冲响应。Fleischmann 通过使测试扫描的傅里叶变换除以测试注射的傅里叶变换而导出病人传递函数的傅里叶变换。假定系统是一个线性时间不变 (LTI) 系统, 并且已知所要求的输出时域信号 (在预定义增强级上的平面诊断扫描)。Fleischmann 通过所要求的输出的频域表示除以病人传递函数的表示来导

出输入时间信号。因为Fleischmann等人的方法计算实际上不可实现的输入信号作为注射系统限制（例如，流速限制）的结果，所以必须对计算出的连续时间信号进行截断和近似。

[0012] 除了控制当前注射器系统的问题外，许多如此的系统在操作注射器系统的方式中缺乏方便性和灵活性。在这方面，医疗注射过程的复杂性和所有关心健康业方面的消耗性步伐鼓励了操作者的时间和技能。

[0013] 在许多当前的定量分析技术中，临床医师的实践因此而减少了在正规使用中采用的机会。生理模型会需要许多先验生理参数的估计（例如，心输出量、器官和大血管血液量、渗透性因素）。因为某些数学限制，根据测试-对比剂团增强的这些模式不一定适合于每个病人很好地采用。此外，使用短的对对比剂团确定脉冲响应的方法可能是难以实际实施的，因为不存在在扫描仪和注射系统之间容易地传递时间-对比剂团增强数据的满意的手段。

[0014] 例如，虽然已经在输液系统控制方面取得进步以提供要求的时间增强曲线和提供病人安全性，但是还是要求开发向病人输液的改进的设备、系统和方法。

## 发明内容

[0015] 在一个方面，本发明提供确定用于成像过程的至少一个参数的方法，所述成像过程包括包含对比增强剂的对比增强液的注射。该方法包括：在注射对比增强液的对比剂团之后，把使用成像系统对感兴趣的第一区域测量的至少一个对比时间增强曲线确定的分立点数据代入一模型。在数个实施例中，可以把足够数量的数据点代入所述模型以确定所述模型中的生理变量值。例如，变量可以与心肺功能有关。

[0016] 在许多实施例中，把来自使用成像系统测量的感兴趣的第二区域的至少第二对比时间增强曲线的至少一个数据点代入所述模型。

[0017] 例如，至少一个参数可以是对比增强液的注射的注射过程的至少一个阶段的参数或成像系统的参数。

[0018] 在数个实施例中，来自感兴趣的第一区域的时间增强曲线的数据对应于对比增强液第一次通过感兴趣的第一区域，而来自感兴趣的第二区域的时间增强曲线的数据对应于对比增强液第一次通过感兴趣的第二区域。

[0019] 例如，感兴趣的第一区域的时间增强曲线的经分析的部分可以与感兴趣的第二区域的时间增强曲线的经分析的部分在时间上重叠。使用质量平衡守恒 (conservation of mass balance)，可以使在某个时刻的对比增强曲线之一上的至少一个对比增强剂浓度与在某个时刻或与某个时刻接近的时刻的另一个对比增强曲线上的对比增强剂浓度相关。在数个实施例中，假定感兴趣的第一区域和感兴趣的第二区域之间的对比增强液的损耗可忽略不计。在数个实施例中，假定感兴趣的第一区域的血容量等于感兴趣的第二区域的血容量。

[0020] 模型可以是生理模型，其中心输出量和血容量是变量。可以计算病人的注射部位和测量点之间的心输出量和血容量。接着，可以使用生理模型或其它模型（例如，这可以是参数模型或非参数模型）来确定过程协议（例如，成像过程）的参数。例如，可以执行优化过程来确定一个或多个参数。

[0021] 在数个实施例中，输入到感兴趣的增强的第一区域的峰值增强的时间  $T_1$  和到感兴



趣的增强的第二区域的峰值增强的时间  $T_2$ 。还输入在感兴趣的增强的第一区域的峰值增强处的浓度  $C_1(T_1)$  和在感兴趣的增强的第二区域的峰值增强处的浓度  $C_2(T_2)$ 。

[0022] 例如,可以通过下面生理模型的解析解来描述从外围注射部位注射到感兴趣的每个区域的对比材料的分布:

$$[0023] \quad C_o(t) = \begin{cases} \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} t} \right) & t \leq T_{inj} \\ C_o(T_{inj}) e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (t - T_{inj})} & t > T_{inj} \end{cases}$$

[0024] 其中原点,  $t = 0$ , 对应于对比剂到达感兴趣的区域的时间,  $Q_{inj}$  [ml/s] 是注射流速,  $T_{inj}$  是注射持续期,  $Q_{co}$  是心输出量 [ml/s],  $V_B$  是注射部位和测量点之间的血容量 [ml],  $C_i$  是对比源 (从该对比源向病人注射对比剂) 中对比剂的浓度, 以及  $C_o(t)$  是在时刻  $t$  时对比剂的感兴趣的区域中的血液浓度。

[0025] 例如,可以通过公式使浓度与增强级相关:

$$[0026] \quad C_o(t) = S(t) / K$$

[0027] 其中  $s(t)$  [亨斯菲尔德单位或 HU] 是在时刻  $t$  的增强级, 而  $K$  [mgI/ml] 是转换因子。

[0028] 例如,  $T_{inj}$  可以是对比增强剂到达的时间和到峰值增强的时间之间的时间量。

[0029] 可由下式提供  $T_{inj}$  处的血液浓度:

$$[0030] \quad C_o(T_{inj}) = \frac{\max s_2(T_2)}{K} \equiv C_2(T_2)$$

[0031] 其中最大  $s_2(T_2)$  [Hu] 是在感兴趣的第二区域中的最大增强级, 而  $C_2(T_2)$  是感兴趣的增强的第二区域中的峰值增强处的浓度。

[0032] 使用下面的公式,可以使时间  $T_2$  处第一对比增强曲线上的对比增强剂浓度与时间  $T_2$  处第二对比增强曲线上的对比增强剂浓度相关:

$$[0033] \quad C_1(T_2) \approx C_1(T_1) - C_2(T_2)$$

[0034] 使用下列等式之一可以确定血容量  $V_B$ :

$$[0035] \quad V_B = \frac{-T_1 Q_{co}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{co} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{co}}{\log \left[ \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right]}$$

[0036] 可以使用下列公式确定心输出量  $Q_{co}$ :

$$[0037] \quad Q_{co} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}$$

[0038] 可以在模型中使用  $Q_{co}$ , 其中  $Q_{co}$  是确定至少一个参数的变量。

[0039] 使用公式可以使在成像注射的感兴趣的第二区域中的峰值增强  $T_{Peak}$  时刻处的峰值增强  $C(T_{Peak})$  (这里有时简写为  $C_{Peak}$ ) 处的对比剂的浓度与成像注射的注射流速  $Q_{inj}$  和成像注射的注射持续期  $T_{inj}$  相关:

$$[0040] \quad C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

[0041] 可以由下式提供扫描开始时刻感兴趣的第二区域中的对比剂的浓度  $C(T_{start})$  (这里有时简称为  $C_{start}$ ) :

$$[0042] \quad C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

[0043] 其中  $\Delta T$  是扫描持续期,而其中  $C(T_{start})$  等于  $C(T_{start} + \Delta T)$ 。

[0044] 例如,可以确定  $C(T_{Peak})$  和  $C(T_{start})$  为  $T_{inj}$  和  $Q_{inj}$  的可采纳的输入值,其中可以确立最大  $Q_{inj}$  和最小  $Q_{inj}$  以及最大  $T_{inj}$  和最小  $T_{inj}$ 。例如,可确立最大  $T_{inj}$  作为扫描持续期加上常数的函数,和例如,可确立最小  $T_{inj}$  作为扫描持续期。

[0045] 例如,可以确定诊断协议流速  $Q_{inj}^*$  和注射持续期  $T_{inj}^*$ ,它们是使成本函数最小的自变量:

$$[0046] \quad Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} \left( |DesiredPeak - C(T_{Peak})| + |DesiredTarget - C(T_{start})| \right)$$

[0047] 在另一个实施例中,感兴趣的第一区域是表示右心中(例如,肺动脉)的浓度/增强的一个感兴趣的区域,而感兴趣的第二区域是表示左心中(例如,升主动脉)的浓度/增强的一个感兴趣的区域,可以确定诊断协议流速的值,它们是使成本函数最小的自变量:

$$[0048] \quad T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{array}{l} |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ |C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ \gamma, \text{ if } (Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load}) \end{array} \right)$$

[0049] 其中  $T_{start}$  是扫描开始的时间,  $R_1$  是在仅注射对比剂的一个阶段中的注射速率,  $\Delta T_{inj1}$  是仅注射对比剂的那个阶段的持续时间,  $R_2$  是在注射对比剂和稀释剂的阶段中的注射速率,  $\Delta T_{inj2}$  是注射对比剂和稀释剂那个阶段的持续时间,  $C_{LH-Peak}$  ( $C_{左心-峰值}$ ) 是在左心中峰值增强处计算出的浓度,  $C_{LH-Desired}$  ( $C_{左心-期望}$ ) 是在左心中峰值增强处的期望浓度,  $C_{LH-Start}$  ( $C_{左心-开始}$ ) 是在扫描开始时左心中计算出的浓度,  $C_{LH-Target-Desired}$  ( $C_{左心-目标-期望}$ ) 是在扫描开始时左心中的期望浓度,  $C_{LH-End}$  ( $C_{左心-结束}$ ) 是在扫描结束时或  $T_{End}$  时左心中计算出的浓度,  $C_{RH-Start}$  ( $C_{右心-开始}$ ) 是在扫描开始时右心中计算出的浓度,  $C_{RH-Target-Desired}$  ( $C_{右心-目标-期望}$ ) 是在扫描开始时右心中的期望浓度,  $C_{RH-End}$  ( $C_{右心-结束}$ ) 是在扫描结束时右心中计算出的浓度,  $\alpha$  是加权因子,  $\beta$  是加权因子以及  $\gamma$  是补偿 (penalty)。例如,如果  $(Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load})$  是真的,则  $\gamma$  可以是一个定义值 (例如,1000),如果  $(Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load})$  不是真的,则  $\gamma$  为 0,其中  $V_{Load}$  是可用的对比剂的总量。

[0050] 例如,  $C_{LH-Peak}$  可以比如下计算的值大:

$$[0051] \quad C_{LH-Peak} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj1}}{V_B}} \right)$$

[0052] 或

$$[0053] \quad C_{LH-Peak} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj1}}{V_B}} \right) e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj2}}{V_B}}$$

$$[0054] \quad + \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj2}}{V_B}} \right)$$

[0055] 当  $T < (T_{arr} + \Delta T_{inj1})$  时 (其中  $T_{arr}$  是适用的对比剂到达右心或左心的时间), 可以通过下列等式计算在时刻  $T$  (或者是  $T_{start}$  或  $T_{end}$ ) 时适用于右心或左心中的浓度  $C_T$ :

$$[0056] \quad C_T = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO}(T-T_{arr})}{V_B}} \right)$$

[0057] 当  $(T_{arr} + \Delta T_{inj1}) < T < (T_{arr} + \Delta T_{inj1} + \Delta T_{inj2})$  时, 可以通过下列等式计算在时刻  $T$  时适用于右心或左心中的浓度  $C_T$ :

$$[0058] \quad C_T = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj1}}{V_B}} \right) e^{-\frac{-Q_{CO}(T-(T_{arr} + \Delta T_{inj1}))}{V_B}}$$

$$[0059] \quad + \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO}(T-(T_{arr} + \Delta T_{inj1}))}{V_B}} \right)$$

[0060] 当  $T > (T_{arr} + \Delta T_{inj1} + \Delta T_{inj2})$  时, 可以通过下列等式计算在时刻  $T$  时适用于右心或左心中的浓度  $C_T$ :

$$[0061] \quad C_T = \left( \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj1}}{V_B}} \right) e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj2}}{V_B}} \right) e^{-\frac{-Q_{CO}(T-(T_{arr} + \Delta T_{inj1} + \Delta T_{inj2}))}{V_B}}$$

$$+ \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj2}}{V_B}} \right)$$

[0062] 在另一个方面, 本发明提供一种参数产生系统来确定用于包括对比增强液的注射过程的至少一个参数, 所述对比增强液包括适用于增强成像系统中的对比度的增强剂。该系统包括输入系统和至少一个处理器, 所述输入系统接收来自测试对比剂团的注射产生的感兴趣的第一区域的至少第一时间增强曲线的点数据, 所述至少一个处理器与输入系统进行通信连接, 以致至少部分地根据点数据代入模型中而确定至少一个参数。如上所述, 可以把足够数量的数据点代入模型以确定模型中的生理变量值。例如, 变量可以与心肺功能相关。

[0063] 还可以把来自至少第二对比时间增强曲线的至少一个数据点输入到输入系统和

代入模型,所述至少第二对比时间增强曲线是在感兴趣的至少第二区域中使用成像系统测量的。

[0064] 例如,至少一个参数可以是用于注射对比增强液的注射过程中的至少一个阶段的参数或成像系统的参数。

[0065] 来自感兴趣的第一区域的时间增强曲线的数据可以对应于对比增强液第一次通过感兴趣的第一区域,而来自感兴趣的第二区域的时间增强曲线的数据可以对应于对比增强液第一次通过感兴趣的第二区域。

[0066] 例如,感兴趣的第一区域的时间增强曲线的经分析的部分与感兴趣的第二区域的时间增强曲线的经分析的部分在时间上重叠。使用质量平衡守恒,可以使在某个时刻的对比增强曲线之一上的至少一个对比增强剂浓度与在某个时刻或与某个时刻接近的时刻的另一个对比增强曲线上的对比增强剂浓度相关。

[0067] 在数个实施例中,假定感兴趣的第一区域和感兴趣的第二区域之间的对比增强液的损耗可以忽略不计。

[0068] 在另一个方面,本发明提供一种包含参数产生系统的注射器系统来确定用于包括对比增强液的注射过程的至少一个参数,所述对比增强液包括适用于增强成像系统中的对比度的增强剂。参数产生系统包括输入系统和至少一个处理器,所述输入系统输入/接收(手动方式或自动的电子通信方式)来自测试对比剂团的注射产生的感兴趣的第一区域的至少第一时间增强曲线的点数据,所述至少一个处理器与输入系统进行通信连接,以致至少部分地根据点数据到模型中的替代而确定至少一个参数。

[0069] 在又一个方面,本发明提供一种系统,所述系统包括注射器系统、成像系统和参数产生系统以确定包括注射对比增强液的过程的至少一个参数,所述对比增强液包括适用于增强成像系统中的对比度的对比增强剂。参数产生系统包括输入系统和至少一个处理器,所述输入系统输入/接收来自测试对比剂团的注射产生的感兴趣的第一区域的至少第一时间增强曲线的点数据,所述至少一个处理器与输入系统进行通信连接,以致至少部分地根据点数据代入模型中而确定至少一个参数。

[0070] 在再又一个方面,本发明提供一种用于确定一个过程的至少一个参数的方法,包括:对于由药用对比剂团的注射产生的感兴趣的至少第一区域,把从使用传感器测量的至少一个时间浓度曲线确定的分立的点数据代入模型中。可以把足够数量的数据点代入模型中以确定模型中生理变量的值。例如,变量可以与心肺功能相关。可以测量来自感兴趣的第二区域的至少第二对比时间增强曲线的至少一个数据点,并且代入模型中。

[0071] 如这里相对于注射过程所使用的,术语“协议”一般是指一个过程(例如,包含注射对比增强液或对比剂的成像过程)的一组参数。例如,注射参数可以包括流速、注射的容量、注射持续期、对比剂浓度等,例如,定义在注射过程期间要向病人输送的药液的定时、量和/或性质。这些参数会随注射过程的进行而改变。如这里所使用的,术语“阶段”一般是指一组参数,例如,这些参数定义在可以比注射过程的总持续期短的一个时间周期(或阶段持续期)期间要向病人输送的药液的定时、量或性质。因此,一个阶段的参数提供与该阶段的时间持续期对应的瞬间的注射说明。例如,可以把特定注射过程的注射协议描述为单阶段的(单个阶段)、双阶段的(两个阶段)或多阶段的(两个或多个阶段,但是一般是两个以上的阶段)。多阶段注射还包括参数可以在至少一部分注射过程中连续改变的注射。

[0072] 可以确定的扫描仪参数包括,但是不局限于,向病人发送的辐射量、功率输入(例如,电压或电流)、定时(例如,扫描开始时间、停止时间、延迟时间和/或持续期)。

[0073] 鉴于下面结合附图的详细说明,能较好地懂得和理解本发明与本发明的属性和随之而来的优势。

#### 附图说明

[0074] 图 1 示出在输液系统的数个实施例以及本发明的方法中使用的 Fick 原理模型的示意图。

[0075] 图 2A 示出对比注射的简化模型。

[0076] 图 2B 示出本发明的注射系统和成像系统,以及与注射系统一起使用的图形用户接口,例如,对于注射液 A 和 B 的三阶段,表示注射流速、注射容量和注射持续期的参数的区域。

[0077] 图 3 示出一个定时或测试对比剂团的样品浓度曲线,其中标出了到峰值和峰值增强的时间,并且通过峰值中的差异来近似肺动脉(PA)曲线上第二点( $C_{PA}(T_2)$ )处的浓度。

[0078] 图 4 是诊断注射的样品浓度曲线,示出扫描窗口中的峰值和目标浓度,其中扫描开始时间  $T_{start}$  和注射持续期  $T_{inj}$  是相对于左心中的对比剂的到达时间的。

[0079] 图 5 示出等式(8)的解空间的等高线图,其中  $C_i = 370\text{mgI/ml}$ ,  $C_{Peak} = 350\text{HU}$ ,  $C_{Target} = 300\text{HU}$ ,  $Q_{CO} = 6.1\text{L/min}$ , 以及  $V_b = 0.72\text{L}$ 。

[0080] 图 6 示出等式(8)的解空间的表面图,其中  $C_i = 370\text{mgI/ml}$ ,  $C_{Peak} = 350\text{HU}$ ,  $C_{Target} = 300\text{HU}$ ,  $Q_{CO} = 6.1\text{L/min}$ , 以及  $V_b = 0.72\text{L}$ 。

[0081] 图 7A 示出当计算出的注射延长而超过扫描结束时的注射截断情况。

[0082] 图 7B 示出从图 7A 的截断情况产生的截断协议。

[0083] 图 8A 示出协议截断情况,其中计算出的注射持续期终止而在扫描结束之前没有足够的时间让对比剂的最后容量到达感兴趣的范围。

[0084] 图 8B 示出从图 8A 的协议截断情况产生的“固定的”协议。

[0085] 图 9A 示出一种方式的实施例,在所述方式中,计算双流动(稀释)阶段,其中的目标是经稀释的对比剂在扫描开始时到达感兴趣的范围;以及其中未经稀释的对比剂在扫描开始时将充满右心。

[0086] 图 9B 示出使用图 9A 的双流动计算产生的协议。

[0087] 图 10A 示出对使用 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 号以及本发明的方法的第一实施例中阐明的方法确定的流速的 15 个对象进行的比较。

[0088] 图 10B 示出在本发明的一个实施例的情况下在临床方面表示双源 CT 或 DSCT 研究而规划的 70 个病人的研究组中得到的数据。

[0089] 图 10C 示出为图 10B 的研究组研究的每个解剖区域的平均衰减(HU)。

[0090] 图 10D 示出在每个研究组和控制组的研究中使用的平均对比剂量。

[0091] 图 10E 示出作为心输出量的函数的对比剂储备的曲线图。

[0092] 图 10F 示出每个研究的解剖区域中的每个控制组和研究组的平均衰减。

[0093] 图 11A 示出连同肺动脉和升主动脉一起应用的、本发明的方法的第一实施例的一部分工作流程图。

[0094] 图 11B 示出图 11A 的剩余部分的工作流程图。

[0095] 图 12 示出相对定时以及诊断协议阶段、扫描和增强曲线的例子。

[0096] 图 13 示出使用下列方法确定的 15 个样品对象的碘给予速率的比较：使用 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 号中阐述的方法 (A)；使用本发明的方法的第一实施例 (B)，其中稀释阶段的稀释比是固定的，并且在最优成本函数中没有包括右心增强因子 / 参数；以及使用本发明的方法的第二实施例 (C)，其中稀释阶段的稀释比是变化的，并且在最优成本函数中包括右心增强因子 / 参数。

[0097] 图 14 示出使用下列方法确定的 15 个样品对象的对比剂容量 (CM 容量) 率的比较：使用 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 号中阐述的方法 (A)；使用本发明的方法的第一实施例 (B)，其中稀释阶段的稀释比是固定的，并且在最优成本函数中没有包括右心增强因子 / 参数；以及使用本发明的方法的第二实施例 (C)，其中稀释阶段的稀释比是变化的，并且在最优成本函数中包括右心增强因子 / 参数。

[0098] 图 15 示出在本发明第二实施例的情况下从进行 DSCT 心脏成像 (西门子清晰度) 的十个对象收集到的临床数据。

[0099] 图 16A 示出连同肺动脉和升主动脉一起应用的、本发明的方法的第二实施例的一部分工作流程图。

[0100] 图 16B 示出图 16A 的剩余部分的工作流程图。

## 具体实施方式

[0101] 在本发明中，使用来自至少一个感兴趣的区域中的至少一个用药浓度分布 (即，浓度作为时间的函数) 的数据，确定和估计模型中的变量，所述模型用于预测与病人体中感兴趣的一个或多个区域有关的瞬时变化。根据模型中存在的变量的数量，从一个或多个对比浓度分布 (例如，由使用成像系统产生的时间增强曲线所提供) 取得许多分立的数据点，以提供这些变量值的估计。在许多模型中，这些变量与心肺功能 (即，心、肺和血管功能 / 动力学) 有关。例如，在本发明中使用的一个模型的代表性实施例中，两个变量，心输出量 ( $Q_{CO}$ ) 和血容量 ( $V_b$ )，是未知的。使用两个分立的数据点 (即，两个时刻的两个浓度) 来确定这些变量的估计值。

[0102] 在当前使用的成像系统或扫描仪的情况中，难以根据一个或多个时间增强曲线来正确地确定多个数据点 (例如，作为信号中噪声的结果或从成像系统读出 / 确定数据点时的其它困难)。然而，在许多模型中，例如，确定峰值增强和与峰值增强相关联的时间是相当直截了当的。确实，经常使与这些系统相关联的软件优化以确定峰值增强和到峰值增强的时间。

[0103] 在本发明的数个实施例中，根据作为时间的函数的至少两个用药浓度分布的分析进行模型变量 (例如，与心肺功能有关的变量) 的估计，并且使用来自这些浓度分布的点数据来确定变量，如上所述。在许多如此的实施例中，使一个以上的感兴趣的区域处的浓度分布相关，并且使用浓度和与峰值浓度相关联的时间来确定模型中的变量，如上所述。例如，在模型包括两个生理变量的情况中，可以使用感兴趣的第一区域和至少感兴趣的第二区域的峰值增强 / 浓度和到峰值增强的时间来确定变量。

[0104] 熟悉本领域的技术人员可以理解，一般可以连同适当的传感器系统关联于任何类

型的用药来执行分析,以测量人体中两个或多个位置处或感兴趣的区域处的用药浓度分布。对对比增强液注射以及成像系统使用进行组合以测量多个感兴趣区域的增强/浓度提供了有效的和侵犯性最小的技术,例如,以估计本发明中的心血管功能,并且这里讨论组合或对比剂注射/CT 图像扫描作为代表性例子。一旦进行了心血管参数(例如,心输出量、血容量等)的估计,就可以使用这些参数来确定用于任何数量的过程的参数,包括,例如,用于治疗药物输送的参数、用于成像过程的参数等。

[0105] 在注射对比增强液的情况中,全测试对比剂团时间增强曲线(这里有时简称为增强曲线)可以完全估计制定优化的对比剂注射所必须的心肺和血管参数。然而,这种方法是受到限制的,例如,因为在扫描仪和注射系统之间不存在能容易地传输时间-对比剂团增强数据的满意的手段。虽然在可用的扫描仪和注射器中当前没有为了分析而执行扫描仪和注射系统之间完整的时间-增强曲线的共享,但是中间算法选项仍可结合可从时间-对比剂团增强曲线取得的数据。例如,这些数据可以提供病人心血管动力学的最佳的可用指示。在这里结合其揭示作为参考的PCT国际专利申请PCT/US2007/026194的系统和方法中,根据病人的体重和扫描持续期来调整对比剂/材料的碘给予速率。同样见已出版的PCT申请WO/2006/058280和WO/2006/055813,这里结合其揭示作为参考。根据病人的升主动脉/主动脉弓中的峰值增强值以及到测试对比剂团增强曲线的峰值的时间,对已确定的诊断注射协议进行进一步的细化。在协议产生中使用来自时间-增强曲线的数据以确定扫描延迟、确定稀释比以及因此而确定第二、双-流动阶段的碘给予速率(其中同时注射对比剂和稀释剂)、以及确定注射系统应该在什么点停止注射以避免对(该病人)过度注射对比材料。该方法已经示出在减少病人习性上的对比剂增强的依赖性和右心室较佳的一致性以及在执行个性化注射协议期间放松技师的工作流程方面进行了折衷。如果放宽消除对比剂剩余物的限制和允许在已经给予测试对比剂团之后操纵流速,则可以进一步优化该方法。

[0106] 众所周知,心输出量和血管血容量是影响对比剂团传播的重要参数。如果可得到来自测试对比剂团的整个时间增强曲线,则可以在参数模式或非参数模式中作出这些参数的强劲和可靠的估计。要求技师从时间增强曲线手动地输入所有的点或4个以上的点可能是过度繁重的。然而,仅从单个测试对比剂团曲线的峰值浓度和到峰值的时间来作出心输出量的定量估计,则有用的信息是不够的(不能说峰值增强和心输出量之间存在反向关系)。

[0107] 使用具有重量、扫描持续期、浓度和测试对比剂团增强数据的回归等式来计算心输出量和血管血容量也不是最优的。例如,从一组数据产生的回归系数对于预测另一个组的处理响应不必定是有效的。也可以产生简单的列线图,列线图的直观推断把测试对比剂团增强数据映射到注射流速。另一个方法是从查找表关系估计总的血液量,并且除以一个因子以只考虑注射点和,例如,心脏解剖之间的容量。这些算法的级别都比最优情况要差,然而,因为它们不是根据物理原理来预测的,所以它们对于参数变化和测量的不确定性是不强劲的,并且难以生效。此外,这些算法没有提供其它注射参数的容易的操纵,这些其它注射参数诸如对比剂/盐水的稀释比、扫描延迟以及对比剂材料的注射持续期。

[0108] 如上所述,在数个实施例,本发明的系统和方法提供数据-驱动的、参数估计技术,例如,该技术使用从测试或定时对比剂团(或注射)的至少两个时间浓度/增强曲线(每个针对感兴趣的或ROI的不同区域)产生的到峰值的时间和峰值浓度/增强来估计注

射部位和心脏解剖之间的对象的心输出量和血容量。熟悉本领域的技术人员会明白,在本发明的估计技术中可以使用两个以上的 ROI。

[0109] 在诸如药代动力学模型之类的模型中使用生理变量(例如,心输出量和/或血容量)的估计值来确定合适的注射参数以获得感兴趣的区域中所要求的增强。可以使用用于确定生理参数的同一模型来确定协议参数(例如,注射参数和/或成像/扫描参数)。另一方面或另外,可以联系至少一个其它模型(例如,至少一个其它模型可以是参数模型或非参数模型)而使用变量来确定协议参数。例如,在 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 以及已公开的 PCT 申请 WO/2006/058280 和 WO/2006/055813 中讨论了各种模型。例如,在许多实施例中,优化的协议产生算法计算流速、注射持续期和/或其它参数以在使用确定的生理变量(例如,估计的心输出量和血容量)作为输入的整个扫描持续期间得到预定的增强水平。

[0110] 在数个实施例中,第一 ROI(在定时对比剂团过程期间)首先在注射的对比增强液的循环中发生(即,与注射部位的循环路径最接近),而第二 ROI 是在成像过程中主要感兴趣的 ROI。然而,可以确定注射参数以使所要求的增强在第一和第二 ROI(或一个或多个其它 ROI)的一个中或两者中生效。一般,在参数估计技术中使用的 ROI 可以在血循环路径中彼此相当接近,以致第一通过增强曲线在至少一部分增强曲线上彼此重叠。例如,本发明的技术较佳地适合于在血管中的 ROI,诸如在血管造影研究的情况中。然而,本发明的技术还适合于连同组织一起使用(诸如肿瘤摄取)。

[0111] 在本发明的数个代表性的研究中,例如,用肺动脉干中的 ROI 产生第一时间增强曲线,而从升主动脉中的 ROI 产生第二时间增强曲线。例如,在对比剂注射开始后的 4-5 秒,在肺动脉干开始的水平处,从串行计算机断层扫描或 CT 扫描产生数据。熟悉本领域的技术人员可以理解,本发明的系统和方法可应用于 CT 之外的成像技术中,包括但是不局限于,磁共振成像(MRI)扫描、正电子发射断层扫描(PET)扫描以及单发射计算机断层扫描(SPECT)扫描。同样,熟悉本领域的技术人员可以理解,可以使用许多感兴趣的不同的区域作为感兴趣的的第一和第二区域。例如,第一 ROI 和第二 ROI 可以是用于周围血管造影性能的腿中的股动脉和腓静脉。在神经 CT 血管造影的情况中,在对比剂材料的第一通过期间,可以使用任何基底动脉和相应的引流静脉作为 ROI。例如,ROI 不必局限于单个扫描平面中可以成像的 ROI。使用大体积扫描(例如,大体积 CT 扫描)可以使来自人体中各个平面的 ROI 的使用成为可能。

[0112] 在数个实施例中,本发明的系统和方法至少部分地基于一个室(compartment),基于药代动力学(PK)模型。例如,这种模型能够适用于心血管结构的 CT 血管造影中的模型化第一通过动力学。到 PK 模型的输入是对比剂的浓度、注射的流速和持续期。在使用两个时间增强曲线的到峰值和峰值增强的时间以得到注射部位和主动脉根部之间的心输出量和血容量的估计值时,假设了以 Hounsfield 单位(HU)为单位的测量到的增强和对比血液浓度之间的线性关系,以及心肺电路的两个部分之间的质量对话(conversation of mass)。一旦进行了心输出量的估计,就能够代入 PK 模型(和/或与一个或多个其它模型一起使用)的解析解以确定用于成像过程的参数。在数个实施例中,确定最小流速和注射持续期以得到要求峰值增强和要求目标增强(定义为在扫描开始和结束处应该实现的 HU 水平)。

[0113] 在确定得到要求增强(例如,经定义的峰值和目标增强目标)的最小注射持续期



之后,使用 PK 模型的解来推导应该开始扫描的时间。在许多实施例中,约束是在扫描完成之前的预定时间量强制结束对比剂的注射。例如,从到定时对比剂团过程的肺动脉时间增强曲线的峰值的时间来确定与扫描结束的实际偏离,把这假定为从注射部位到右心的传播时间的指示器。最终,已知到右心的过渡时间的知识而计算每一人-双-流动(稀释)阶段。分解(factored)过渡时间以确定“切换“稀释剂”的时间。为了简单起见,在数个代表性的研究中应用了 40/60(对比剂/盐水)的固定比。例如,在 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 号中描述了可以与本发明一起使用的、根据病人特定数据确定对比剂/盐水比的技术。此外,如下进一步讨论,在本发明的数个实施例中,可以处理稀释比作为优化过程中的变量。

[0114] 下面的表达式描述从周围注射部位到中央血室注射的对比剂材料的分配。起始  $t = 0$  对应于对比剂材料到达感兴趣的区域的时间(假定插入物质的流):

$$[0115] \quad C_o(t) = \begin{cases} \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} t} \right) & t \leq T_{inj} \\ C_o(T_{inj}) e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (t - T_{inj})} & t > T_{inj} \end{cases} \quad (1)$$

[0116] 其中  $Q_{inj}$  [ml/s] 是注射流速,  $T_{inj}$  [S] 是注射持续期,  $Q_{co}$  是心输出量 [ml/s],  $V_B$  是注射部位和测量点之间的血容量 [ml],  $C_i$  是要输给病人的对比液源中的对比增强剂(例如,碘)的浓度,而  $C_o(t)$  是时刻  $t$  时对比增强剂的血液浓度。图 1 用图形描绘了这个模型。

[0117] 例如,如图 3 所示,从定时对比剂团注射产生的,在第一 ROI 中测量的时间增强曲线  $S_{AO}(t)$  [Hounsfield 单位或 HU], 升主动脉(AO)。在第二 ROI 中测量的时间增强曲线  $S_{PA}(t)$  [Hounsfield 单位或 HU], 肺动脉(PA)干,也是从时间对比剂团注射产生的。根据以前实验研究的结果,  $T_{inj}$  (注射持续期) 是作为定时对比剂团注射的结果的、到峰值增强的时间。  $K_{HU-mgI}$  是在体内测量位置处使 HU 与碘浓度关联的转换因子。那么,在升主动脉中测量到的定时对比剂团增强曲线转换到浓度单位 [mgI/ml] 的关系如下:

$$[0118] \quad C_o(T_{inj}) = \frac{\max(s_{AO}(t))}{K_{HU-mgI}} \equiv C_{Peak} \quad (2)$$

[0119] 使用默认值为 25 的转换因子  $K_{HU-mgI}$ 。这个值在数个研究者公布的 21-26 的范围内。这个常数在不同扫描仪之间会发生变化。因此,在某些情况中可以承认独立的扫描仪产生校正曲线。

[0120] 从定时对比剂团点数据估计心输出量

[0121] 如上所述,在使用给药模型来计算病人-特定的诊断协议(例如,包括流速和注射持续期)时,进行注射部位和测量点之间的心输出量 ( $Q_{co}$ ) 和血容量的估计。使用从已知流速和注射持续期的定时对比剂团增强曲线得到的数据来解这两个未知数。

[0122] 理想地,可用整个浓度曲线来确定  $Q_{co}$  和  $V_B$  的最佳配合。然而,此时,例如,只可从定时对比剂团数据合理地获得在两个结构(例如,肺动脉和升主动脉)中的诸如峰值增强和到峰值的时间之类的离散数据点值。因此,每根浓度曲线上只有一个数据点,并且系统是欠定的。在本发明中通过组合每个结构的独立曲线上的数据点而对在单根曲线上获得的两个点进行近似。

[0123] 在数个实施例中,作出许多简化的假定。首先,假定在两个室中的血容量是相同

的,以致浓度与室中的碘的质量直接有关。在室中的血容量之间没有关系,用两个等式和三个未知数,系统仍是欠定的。第二,使系统简化成两个单个的室模型,测量峰值增强和到峰值的时间(见图 2A)。在该简化中,注射对比剂,流动到肺动脉,流动到升主动脉,然后流出。

[0124] 忽略在中间室(诸如肺)中的碘损耗。另一方面,可以对这种损耗规定简单的关系而无需向模型引入额外的变量。如果在每一病人基础上缺乏中间室可用的增强数据或容量信息以及获取定时对比剂团数据时的瞬时解,则不尝试以更复杂的模型进行该计算。简化的模型产生与图 3 中表示的曲线相同的  $C_{0(t)}$  曲线。

[0125] 可得到的测量值是  $C_{PA}(T_1)$ 、 $T_1$ 、 $C_{AO}(T_2)$  以及  $T_2$ 。在  $t = T_1$  时,在肺动脉中存在碘的  $C_{PA}(T_1)/V_B$  ml。碘的量比测试对比剂团的量少,因为有一些已经流入升主动脉中。在  $t = T_2$  时,在升主动脉中存在碘的  $C_{AO}(T_2)/V_B$ ,并且也有一些碘的量剩余在肺动脉中。在  $T_2$  处,升主动脉中比肺动脉的峰较短的峰是留在以前的室中的碘的结果。因此,可以通过下列等式 (3) 中表示的峰值差来近似在肺动脉的  $C_{0(t)}$  曲线上的第二点  $C_{PA}(T_2)$ 。

$$[0126] \quad C_{PA}(T_2) \approx C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2) \quad (3)$$

[0127] 如上,通过下式定义肺动脉曲线的峰值:

$$[0128] \quad C_{PA}(T_1) = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_1} \right) \quad (4)$$

[0129] 则在下坡上的  $C_{2PA}$  的表达式为:

$$[0130] \quad C_{PA}(T_2) \approx C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2) = C_{PA}(T_1) \left( e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_2 - T_1)} \right) \quad (5)$$

[0131] 重新排列后两个等式,并且求解  $V_B$  为:

$$[0132] \quad V_B = \frac{-T_1 Q_{CO}}{\log \left( 1 - \frac{C_{PA}(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{CO} \right)} V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{CO}}{\log \left( \frac{C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2)}{C_{PA}(T_1)} \right)} \quad (6)$$

[0133] 通过使这两个表达式等同而可以析出  $Q_{CO}$  如下:

$$[0134] \quad Q_{CO} = \frac{Q_{inj}}{C_{PA}(T_1)} C_i \left( 1 - \left( \frac{C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2)}{C_{PA}(T_1)} \right)^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}} \right) \quad (7)$$

[0135] 如果  $C_{PA}(T_1) < C_{AO}(T_2)$  (第二峰值大于第一峰值),则该方法失败,这仅在扫描开始得太慢和丢失第一峰时发生。尽管作出了简化的模型化假定,但是发现当在扫描窗中捕获两个峰时的心输出量估计值在合理的范围内。

[0136] 诊断注射协议产生 - 方法 1

[0137] 在本发明的数个实施例中,与本发明一起使用的注射系统(诸如图 2B 中示出的双注射器注射系统 100 以及例如,在美国专利 6,643,537、已公开的美国专利申请公开 2004-0064041 和 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 所揭示的那样)包括两个输液源(这里有时称之为源“A”和源“B”;诸如注射器)可操作这些输液源而向病人独立地引入(例如,同时、同时以彼此成比例的不同体积流速、或顺序或彼此先后地(即,A 然后 B、或 B 然后 A))第一液体和第二液体(例如,对比增强液体、盐水等)。在图 2A 的实施例中,源 A 与诸如驱动件 110A 之类的加压机制有操作联系,而源 B 与诸如驱动件 110B 之类的加压机

制有操作联系。注射系统包括与注射系统 100 有操作联系的控制系统 200, 可操作而控制驱动件 110A 和 110B 的操作, 以分别控制来自源 A 的液体 A (例如, 对比剂) 的注射以及来自源 B 的液体 B (例如, 盐水) 的注射。例如, 控制系统 200 可以包括包含显示器 210 的用户接口, 并且与该用户接口通信。在图 2B 所示的实施例中, 示出了屏幕显示器的一个实施例的一部分表示参数的区域, 例如, 这些参数为液体 A 和 / 或液体 B 的注射的三阶段的注射流速、注射容量以及注射持续期。可以使用本发明的参数产生系统和方法增加一个或多个如此的阶段的参数。图 2C 示出本发明的系统的一个实施例的屏幕显示器的另一个实施例, 如下所讨论 (方法 1)。

[0138] 可向用户提供选项来调整和 / 或重写所产生的参数 (例如, 经由计算机领域中众知的、包括键盘、键盘板、鼠标等的手动输入系统 205)。控制系统 200 可以包括与存储器或存储器系统 230 一起操作的处理器 220 (例如, 本技术领域众知的数字微处理器)。

[0139] 熟悉本领域的技术人员很清楚, 在美国专利 7, 326, 186、7, 094, 216、6, 866, 654、6, 972, 001、6, 699, 219、6, 471, 674、6, 306, 117、6, 149, 627、6, 063, 052、5, 920, 054、5, 843, 037、5, 827, 219、5, 739, 508 和 5, 569, 181 中揭示的包括多 - 病人输液系统的许多输液系统也适于在本发明中使用。

[0140] 例如, 成像系统 300 可以是 CT 系统、磁共振成像 (MRI) 系统、超声成像系统或正电子发射断层扫描 (PET) 系统或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 系统, 如上所述。注射系统可以与成像系统 300 进行通信联系。例如, 成像系统 300 和注射系统 100 可以经由输入 / 输出端口 (在图 2B 中通过箭头的端子来表示) 进行通信联系, 如本技术领域中所众知。例如, 在图 2B 中, 示出成像系统 300 和注射系统 100 经由公共通信枢纽 400 进行通信联系。另一方面, 可以建立直接通信链路。可以使用计算机领域中众知的一个或多个手动输入系统 (例如, 键盘、键盘板、鼠标等) 从成像系统 300 和注射系统 100 中之一手动地进一步输入数据。还可以使成像系统 300 和注射系统或注射器 100 部分地或全部地集成在一起, 例如, 如公开的 PCT 国际专利申请 W02008/011401 号中所述, 这里结合该揭示作为参考。还可以使注射系统和成像系统 300 中的一个、多个或全部所示出的部件集成在一起, 或另一方面结合在与其它系统部件进行通信联系的另一个分立的部件中。

[0141] 例如, 可以在通过系统 500 表示的一个或多个分立的或独立的系统中实现实施本发明的系统和方法的软件, 系统 500 包括至少一个处理器 (例如, 数字微处理器)、存储器系统 520、显示器 510 以及手动输入系统 505。在图 2B 所示的实施例中, 所示的系统 500 与枢纽 400 进行通信联系。如上所述, 也可以建立直接通信链路。可以使用计算机领域中众知的一个或多个手动输入系统 (例如, 键盘、键盘板、鼠标等) 把数据从一个或多个系统手动地进一步输入到一个或多个其它系统。例如, 可以把实施本发明的系统和方法的软件 (例如, 包括一个或多个可执行的计算机算法) 存储在存储器 530 中, 并且由处理器 520 执行。熟悉本领域的技术人员很清楚, 另一方面, 本发明的方法和 / 或系统的所有的或部分的功能可以驻留在成像系统 300 (例如, 可以包括至少一个处理器 320、存储系统 330、显示器 310 以及手动输入系统 305) 中和 / 或注射系统 100 中。

[0142] 在数个实施例中, 为了确定给定的病人的合适的流速和合适的注射持续期, 可以按与心输出量和血容量估计的相同方式建立对比增强剂的血液浓度的模型。例如, 一般考虑两个属性对于产生诊断注射协议是重要的: 左心结构的峰值浓度和目标浓度 (定义为扫

描窗口开始和结束处的浓度)。如图 4 所示,在对比剂到达左心之后的  $T_{inj}$  秒发生左心 / 升主动脉的峰值增强  $C_{Peak}$  处的浓度 (本发明代表性研究中的第二 ROI)。在左心浓度曲线的上坡的未知点上,扫描在  $T_{start}$  处开始。在  $T_{start} + \Delta T$  或  $T_{end}$  处,晚了  $\Delta T$  秒后才结束扫描,其中  $\Delta T$  是在曲线的下坡上的规定的扫描持续期。使扫描窗口以如此方式定位以致使增强尽可能地高和一致,可以使这两个值 (在上坡上和下坡上) 设置得相等,并且称之为  $C_{Target}$ 。

[0143] 给出一个感兴趣的区域 (例如,主动脉 / 左心) 中的要求峰值浓度 / 增强以及要求目标浓度 / 增强的要求值,并且对感兴趣的区域中的峰值增强中的误差和目标增强中的误差进行相同的加权,就可以使用下列优化 (例如,其中通过操作者提供 / 输入“要求”值):

$$[0144] \quad Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} \left( \left| \text{DesiredPeak} - C_{Peak} \right| + \left| \text{DesiredTarget} - C_{Target} \right| \right) \quad (8)$$

[0145] 熟悉本领域的技术人员很清楚,可以以与上述成本函数中相同地加权不同的方式对变量进行加权,并且可以包括另外的变量。熟悉本领域的技术人员还很清楚,可以执行附加的或另外的优化。

[0146] 为了寻找  $Q_{inj}^*$  和  $T_{inj}^*$ ,对 PK 模型使用解析解,根据  $Q_{inj}$ 、 $T_{inj}$  以及已知常数定义误差函数。通过  $C(T_{Peak})$  或  $C_{Peak}$  的定义,这已经是真实的。

$$[0147] \quad C_{Peak} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right) \quad (9)$$

[0148] 在上坡上的  $C(T_{start})$  或  $C_{Target}$  的值也是  $T_{start}$  的函数,未知的扫描在该时刻开始)。

$$[0149] \quad C_{Target} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{start}} \right) \quad (10)$$

[0150] 在下坡上, $C_{Target}$  是扫描结束处的浓度,这是  $C_{Peak}$  和  $T_{start}$  的函数 (假定扫描持续期  $\Delta T$  是固定的)。

$$[0151] \quad C_{Target} = C_{Peak} \left( e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_{start} + \Delta T - T_{inj})} \right) \quad (11)$$

[0152] 代入  $C_{Peak}$  和简化产生:

$$[0153] \quad C_{Target} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_{start} + \Delta T - T_{inj})} - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_{start} + \Delta T)} \right) \quad (12)$$

[0154] 此时,有两个等式 (上坡上和下坡上的  $C_{Target}$ ) 和两个未知数 ( $C_{Target}$  和  $T_{start}$ )。在以代数方法解  $C_{Target}$  之后,推导出仅根据  $Q_{inj}$ 、 $T_{inj}$  以及已知常数的下列表达式。

$$[0155] \quad C_{Target} = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right)}{1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}} \quad (13)$$

[0156] 注意,如果  $T_{inj} \gg \Delta T$ ,则  $C_{Target}$  接近分子 ( $C_{Peak}$ ),而如果  $\Delta T \gg T_{inj}$ ,则  $C_{Target}$

到零。现在把等式 (9) 和 (13) 代入等式 (8), 并且确定使成本函数最小的参数。对于  $Q_{inj}^*$  和  $T_{inj}^*$  是数字解有几个选择, 包括但是不局限于: 在  $Q_{inj}$  和  $T_{inj}$  的合理的范围 / 分辨率上“蛮力”搜索; 相当直截了当地最小化, 诸如, Nelder-Mead (单一的); 或梯度下降 (也可以解析地计算偏导数)。在数个研究中, 执行“蛮力”搜索策略, 因为较佳地定义参数范围, 溶液流形性能较佳 (如图 5 的等高线图和图 6 的表面图所示), 并且搜索最小值需要的计算负担不大, 特别在参数输入和协议产生之间的间隔中数秒的计算时间不会对过程有影响。

[0157] 注射截断和稀释阶段计算

[0158] 一旦产生了初始的、计算的诊断协议 (包括扫描延迟), 就应用测试以保证在扫描结束之前的给定时间量 (例如, 几秒) 处终止对比剂注射。明显地, 不希望在扫描结束之后注射对比剂, 因为对比剂不再对诊断图像有贡献。在优化协议产生中发生更微妙的考虑, 因为从注射部位到右心 (或其它 ROI) 的过渡延迟, 在扫描结束和到右心的过渡时间之间的时间中注射对比剂, 对诊断图像也没有贡献。确定对比剂到达右心房所需的最小时间作为肺动脉时间增强曲线的峰值时间减去测试对比剂团的注射持续期加上识别在对比剂过渡到肺动脉干之前对比剂到达右心房的偏离因子。在数个研究中, 偏离因子使用 2 秒的默认值。熟悉本领域的技术人员很清楚, 上述考虑 / 逻辑应用于与左心 / 右心不同的 ROI。

[0159] 例如, 可以使用下列公式, 通过估计对比剂团到达时间来计算扫描延迟:

[0160] 扫描延迟 =  $T_2 - (T_{injTB} + arrOffset) + T_{start}$

[0161] 其中  $T_{injTB}$  是定时对比剂团的注射持续期, 而  $arrOffset$  是到达时间偏离值; 以及可以通过把扫描延迟加到扫描持续期上而确定扫描结束时间。

[0162] 例如, 可以使用下列公式计算右心中对比剂到达时间:

[0163]  $T_{arrRH} = T_1 - (T_{injTB} + arrOffset)$

[0164] 其中  $T_{IPeak}$  是到感兴趣的第一区域中的峰值增强的时间。

[0165] 图 7A 描绘一种情况, 在该情况中, 计算的诊断注射超过扫描的结束。图 7B 描绘执行本发明的截断算法或方法之后的结果诊断注射。在截断之后, 在扫描结束之前数秒完成注射 (由对比剂到达右心的到达时间所确定), 保证不向病人注射不需要的对比剂。因为在该算法中的协议产生是数据驱动的, 所以不期望上述截断操作发生得过于频繁。在这方面, 通过使用从测试对比剂团产生的定时数据的优化方法使注射持续期固定。然而, 在图 8A 中描绘了更普通的情况。在该情况中, 在扫描完成之前结束计算的诊断注射。然而, 在注射的最后几秒钟中注射的对比剂没有足够的时间迁移到右心中 (由从肺动脉干时间增强曲线测量到的到右心的对比剂的到达时间所确定), 并且对诊断图像没有贡献。因此, 在扫描结束和右心中对比剂的到达之间的差处卡住 / 停止注射。在图 8B 中示出结果注射协议。

[0166] 在这方面, 如果  $(T_{inj} + T_{arrRH}) > scanEnd$ , 则可以截断注射。例如, 可以截断注射以致至少在扫描结束之前的  $T_{arrRH}$  秒完成注射如下:

[0167]  $T_{inj} = scanEnd - T_{arrRH}$

[0168] 如果需要, 在检查和修改对比剂注射协议之后, 为了防止超过扫描结束和注射不需要的对比剂, 可以计算双 - 流动 (或稀释) 阶段, 在该阶段中, 同时注射对比剂和稀释剂两者。本发明的方法与每个协议不必定具有双 - 流动协议的以前的实施例不同。例如, 设计稀释阶段以减少会导致条纹和束硬化的膈像的、上腔静脉 (SVC) 和右心结构的明显的混浊。

[0169] 在数个实施例中,进行扫描开始和注射的比较以确定何时插入稀释阶段。如果扫描开始同时正在进行对比剂注射,则在扫描开始前 N 秒应该“加入”或开始稀释的对比剂是合情合理的,因为当扫描开始时要把稀释的对比剂填充右心结构(其中 N 是到右心的对比剂的到达)。如果在扫描开始减去对比剂团到右心的到达时间之间的时间框架内没有开始对比剂稀释,则未稀释的对比剂会填充 SVC 等,增加了条纹和过度混浊的机会。在图 9A 中提供了稀释阶段计算的图形说明。在图 9B 中给出了具有双流动阶段的结果注射协议。如上所述,在数个研究中,固定对比剂/盐水的比为 40/60(对比剂/盐水)或比值与扫描/对象参数有关,以减少实验中的自由度。熟悉本领域的技术人员很清楚,可以容易地产生可变化的对比剂/盐水比(例如,如在 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 中所描述或如下进一步描述)。例如,可以根据在测试对比剂团期间确定的到峰值增强的时间来确定外加剂或双-流动阶段中的对比增强液对非对比增强液的比例。例如,到峰值增强的时间较长会导致对比增强液对非对比增强液的比例较高。

[0170] 例如,通过考虑对象的心脏动力学、药物特性和扫描特性,可以使用上述协议产生算法来使对象接收到的对比剂的剂量最小。图 10A 说明使用本发明的方法(B)计算的流速,与使用 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 中说明的方法(A)计算的流速进行比较。使用本发明的方法确定的流速的量值与使用其它方法计算的流速的量值相同,但是示出人们所期望的更大的可变化性,因为本发明的方法试图产生具有可变流速的、对于病人更为特定的注射协议。作为算法临床有效性的检查而进行比较。例如,如果计算出大多数结果流速值大于 10ml/s 或小于 3ml/s,则这可能表示算法逻辑中的缺陷。

[0171] 图 10B 示出使用上述方法 1 对于在临床上表示双源 CT 或 DSCT 研究而计划的 70 个病人的研究组中得到的数据。在研究组的研究中,注射浓度为 300mgI/ml 的对比剂。使用 250HU 的目标衰减水平。还使用 ECG 脉冲使辐射剂量最小化。在数据中,Asc. Aorta 是指升主动脉,Left-Main 是指冠状动脉,LAD-Proximal 是指左冠状动脉前降支的近端区域,LAD-Middle 是指左冠状动脉前降支的中间区域,LAD-Distal 是指左冠状动脉前降支的远端区域,LCX-Proximal 是指左动脉回旋支的近端区域,LCX-Middle 是指左动脉回旋支的中间区域,LCX-Distal 是指左动脉回旋支的远端区域,RCA-Proximal 是指右冠状动脉的近端区域,RCA-Middle 是指右冠状动脉的中间区域,以及 RCA-Distal 是指右冠状动脉的远端区域。

[0172] 还研究了为在临床上表示双源 CT 或 DSCT 研究而计划的 50 个病人的控制组。在控制组的研究中,注射浓度为 300mgI/ml 的对比剂。对控制组使用常规三阶段注射协议。在三阶段注射协议中,首先注射 60-90ml 的对比剂,接着双流动注射 50ml 的具有 30/70 的对比剂/盐水比的液体,接着注射盐水。每个阶段的流速是 6ml/s。

[0173] 图 10C 示出研究组研究的每个解剖区域的平均衰减(HU)。图 10D 示出在研究组和控制组的每一个的研究中使用的平均对比增强液或对比剂容量。使用本发明的方法,得到每个病人平均节约约  $19.7 \pm 24.1$  mL 的对比剂。图 10E 示出作为心输出量的函数的对比剂节约(mL)的曲线图。如所示的,本发明的系统和方法提供对比剂的大范围上的对比剂节约。存在具有高心输出量的对象的情况,算法计算出比输送的对比剂要求更多的对比剂。在这些情况中,可能标准协议会提供不足的增强( $< 250$  HU)。图 10F 示出对于研究的每个区域的控制组和研究组的平均衰减。与具有不一致性增强图案的控制组相比(注意,在 Asc.

Aorta 中较高的增强和远端区域中较低的增强),研究组的区域上的可变性较小(更一致地接近 250HU)。

[0174] 在图 11A 和 11B 中示出连同肺动脉和升主动脉一起应用的本发明的方法的上述实施例的工作流程概要。

[0175] 在上述研究中,计算注射流速。例如,也有可能是在诊断注射期间改变碘给予速率来代替改变流速。结果增强几何形状可能稍有差异。在一个实施例中,固定所有病人的体积流速,但是如果需要的话,通过在诊断注射期间稀释对比剂来调节碘给予速率(gI/s)。只有在储备浓度不能够提供足够的增强时,才增加体积流速。

[0176] 在上述实施例中,扫描在  $T_{\text{start}}$  时在左心浓度曲线的上坡上的一个未知点处开始。扫描在  $\Delta T$  后在曲线的下坡上结束(其中  $\Delta T$  是规定的扫描持续期)。到扫描窗口处于得到相当高和一致增强的状态的时间,这两个值(称之为上坡上的  $C_{\text{LH-Target}}$  和下坡上的  $C_{\text{RH-Peak}}$ )应尽可能地接近  $C_{\text{LH-Target}}$ 。右心曲线具有相似的相关联的参数。然而,因为  $C_{\text{RH-Peak}}$  不应该在扫描窗口期间发生(因为右心中过多的增强会导致条纹和束硬化的膈像),所以没有把它作为一项包括在等式(8)中说明的成本函数中。

[0177] 具有可变稀释比的诊断注射协议产生和在感兴趣的附加区域中的浓度/增强的优化-方法 2

[0178] 在本发明的协议产生系统和方法的另一个实施例中,在与稀释阶段有关的优化过程中添加参数。例如,可以把稀释比( $R_2$ )和稀释阶段的持续期( $\Delta T_{\text{inj}2}$ )添加到优化过程中。从而稀释比是个性化的(而不是使用固定的或设置的比,例如,40/60)。此外,在优化之后不需要调节计算的协议。对于该实施例中的感兴趣的第二区域(在这里代表性例子中的右心或 RH),还把增强目标添加到优化过程(例如,成本函数)中。因为在这里说明的本实施例的代表性例子中,扫描窗口的最佳设置不单单取决于左心或 LH 增强,不存在  $T_{\text{start}}$  的解析表达式。因此也包括  $T_{\text{start}}$  作为优化过程中的参数。图 12 示出右心/肺动脉和左心/主动脉的相对定时和诊断注射协议阶段、扫描和增强曲线的一个例子。

[0179] 把另一个项添加到成本函数中作为对所注射的对比剂总量的补偿 (penalty) (见等式(14)的成本函数的最后项)。等式(14)中包括诸如  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  之类的加权因子,以允许调节成本函数的各个项的相对重要性。例如,通过使用小值的  $\alpha$ ,右心增强中误差的补偿就没有左心增强中误差补偿得那么多。因为扫描窗口不处于右心峰值的中心,一般情况下, $C(T_{\text{RH-Start}})$  或  $C_{\text{RH-Start}}$  过高,而  $C(T_{\text{RH-End}})$  或  $C_{\text{RH-End}}$  过低。因此,为了避免右心增强中这些误差支配优化过程,在数个实施例中,把  $\alpha$  设置为等于 0.5。在数个实施例中,把  $\beta$  设置为等于 1,这表示了失去与测试对比剂团流速的一致性和没有达到目标增强水平之间的合理的折衷。在数个实施例中,把  $\gamma$  设置为等于 1000,这在超过装载的对比剂量上加上了极大的补偿。在这方面,如果  $(Q_{\text{inj}}(R_1 \Delta T_{\text{inj}1} + R_2 \Delta T_{\text{inj}2}) > V_{\text{Load}})$  是真实的,则  $\gamma$  设置成等于 1000。否则, $\gamma$  设置成等于 0。

$$\begin{aligned}
[0180] \quad T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} & \left( \begin{aligned} & |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ & |C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ & |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ & \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ & \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ & \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ & \gamma, \text{ if } (Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load}) \end{aligned} \right)
\end{aligned}
\tag{14}$$

[0181] 根据稀释比,在上坡(阶段1)或稀释阶段(阶段2)期间发生LH的峰值,一次是两者中较大的一个:

$$[0182] \quad C_{LH-Peak} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) \tag{15}$$

[0183] 或

$$\begin{aligned}
[0184] \quad C_{LH-Peak} &= \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}} \\
[0185] \quad &+ \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}} \right)
\end{aligned}
\tag{16}$$

[0186] 对于剩余的浓度值,给出绝对时间T(扫描的开始或结束),RH和LH曲线的每一个可以是3个区域(上坡(阶段1)、稀释(阶段2)或衰变(阶段3))中的一个。当 $T < (T_{arr} + \Delta T_{inj1})$ 时,表达式为:

$$[0187] \quad C_T = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - T_{arr})} \right) \tag{17}$$

[0188] 注意,根据正在使用哪根曲线, $T_{arr}$ 是 $T_{RH-arr}$ 或 $T_{LH-arr}$ 。对于稀释阶段(阶段2),当 $(T_{arr} + \Delta T_{inj1}) < T < (T_{arr} + \Delta T_{inj1} + \Delta T_{inj2})$ 时,表达式为:

$$\begin{aligned}
[0189] \quad C_T &= \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - (T_{arr} + \Delta T_{inj1}))} \\
[0190] \quad &+ \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - (T_{arr} + \Delta T_{inj1}))} \right)
\end{aligned}
\tag{18}$$

[0191] 最后,在衰变阶段(阶段3)中,当 $T > (T_{arr} + \Delta T_{injA} + \Delta T_{injAB})$ 时,表达式为:



$$[0192] \quad C_T = \left( \begin{array}{l} \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj1}}{V_B}} \right) e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj2}}{V_B}} \\ + \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{-\frac{-Q_{CO} \Delta T_{inj2}}{V_B}} \right) \end{array} \right) e^{-\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - (T_{arr} + \Delta T_{inj1} + \Delta T_{inj2}))} \quad (19)$$

[0193] 因此,为了找到给定时刻给定曲线上的给定浓度,要规定与曲线 (RH 或 LH) 对应的到达时间,确定在时刻 T 正在发生哪个阶段,并且使用上述合适的等式。

[0194] 虽然搜索空间从等式 (8) 的两维搜索空间发展到等式 (14) 的 6 维搜索空间,但是仍执行蛮力搜索策略。较佳地定义参数范围,溶液流形性能较佳,并且在相当粗糙的采样网格的情况 (例如,0.1ml/s 的流速、10% 的稀释比以及 1 秒的时间) 中,搜索最小值需要的计算负担不大。此外,参数输入和协议产生之间的间隔中的数秒的计算时间对于成像过程没有影响。

[0195] 与以前的实施例相似,通过考虑对象的心脏动力学、药物特性和扫描特性,可以使用上述协议产生过程使对象接收到的对比剂的剂量最小。图 13 和 14 分别表示使用公式 (14) (C) 的优化过程的碘给予速率和总对比剂容量,与 PCT 国际专利申请 PCT/US2007/026194 中说明的方法 (A) 和等式 (14) (B) 包括优化过程的方法进行比较。比较提供了临床有效性的检查。

[0196] 图 15 示出从进行上述方法 2 的 DSCT 心脏成像的 10 个对象收集到的临床数据。图 15 中说明的平均值是在每一个解剖区域中设置的三个感兴趣的区域平均值。所有解剖区域 (除了肺动脉干和右心室之外) 的目标增强是 300HU。所示出的误差条为  $\pm 1$  的标准偏差。所研究的解剖区域是 Part (肺动脉干)、AscAorta (升主动脉)、RV (右心室)、LftMain (左冠状动脉)、LAD Prox (左冠状动脉前降支的近端区域)、LAD-Dist (左冠状动脉前降支的远端区域)、RCA-Prox (右冠状动脉的近端区域)、RCA-Dist (右冠状动脉的远端区域)。

[0197] 在图 16A 和 16B 中示出连同肺动脉和升主动脉一起应用的本发明的方法 (方法 2) 的上述实施例的工作流程概要。

[0198] 此刻,上述说明和附图说明了本发明的较佳实施例。根据上述学说,熟悉本领域的技术人员对不偏离本发明范围的各种修改、添加和另外的设计当然都是显而易见的。由下述权利要求书而非上述说明来表示本发明的范围。在本发明的范围内包括落在权利要求书的等效物的意义和范围内的所有的改变和变化。

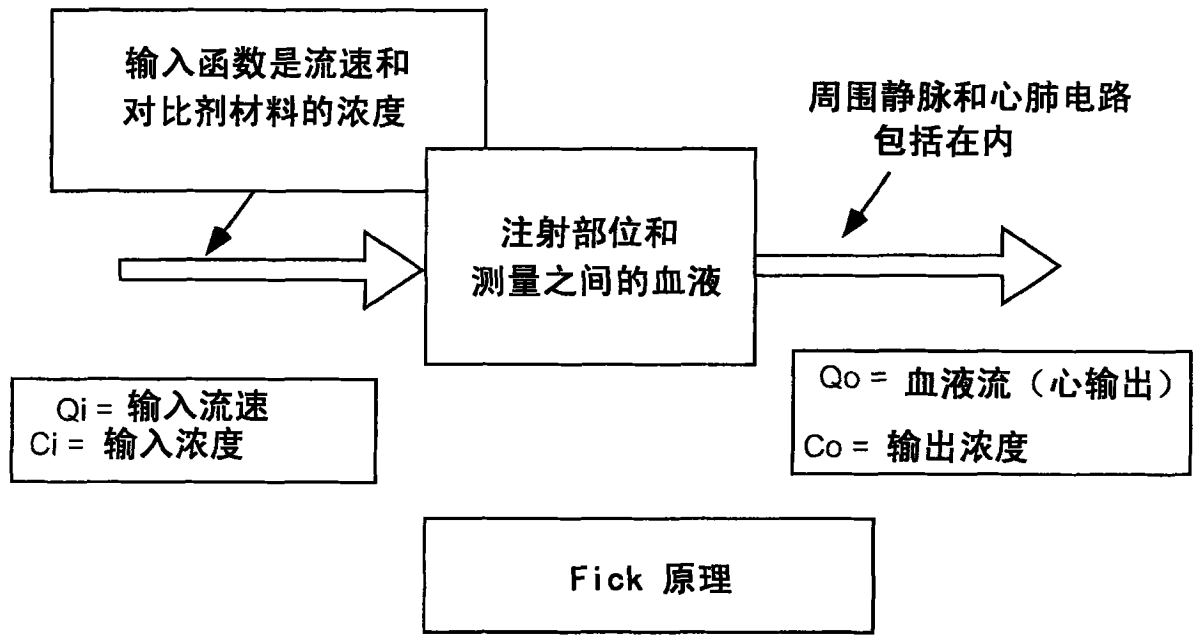


图 1

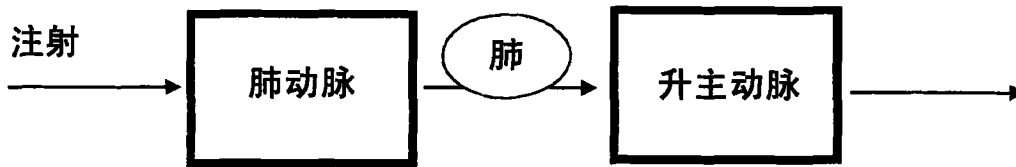


图 2A

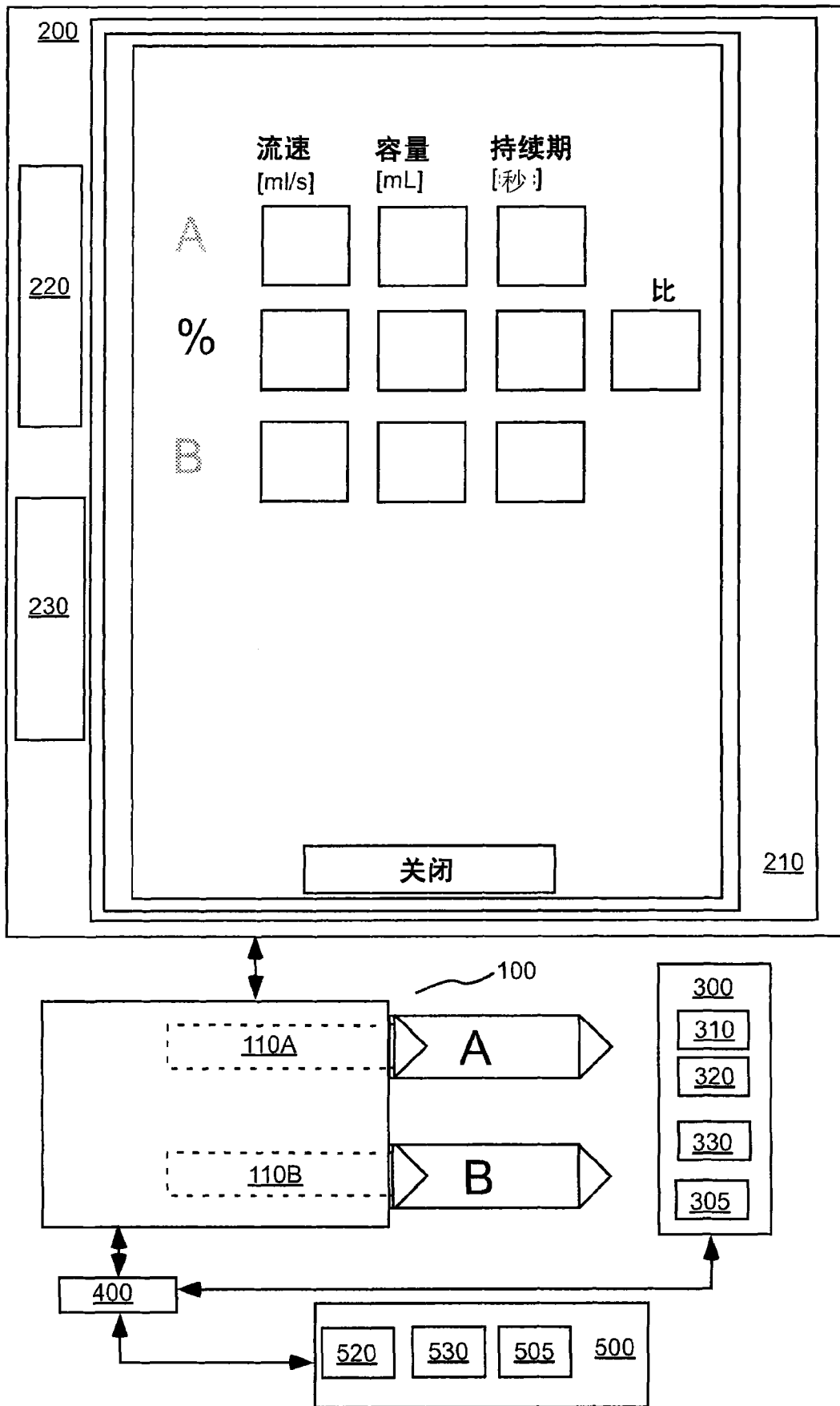


图 2B

### 病人参数

对象高度 [in]	64	最大流速 [ml/s]	5
对象重量 [lbs]	151	对比例剂浓度 mg/ml	300
对象年龄 [yrs]	74	导管计	18
平均心率 [bpm]	74		20
			22

男    女

计算的BMI:   
 表格CO [L/min]:

### 测试对比剂团

A	流速: 5	容量: 20	持续时间: 00:04
B	流速: 5	容量: 40	持续时间: 00:08

输入到测试峰值的时间[秒]:  
 输入测试峰值 [HU]:

ROI1	8.7	ROI2	15.5
	236		175

计算机协议

计算的参数  
 对象CO [L/min]:     对象BV[L]:

### 扫描参数

扫描持续时间 [秒]	5.24	期望峰值增强 [HU]	300
		目标增强 [HU]	250
			300

液体容量到负载    盐水平载容量ml]:

### 诊断协议

建议的扫描延迟 [秒]:

输入到注射器之前请检查各个值

A	流速: 3.5	容量: 55	持续时间: 00:16
%	流速: 3.5	容量: 26	持续时间: 00:08
B	流速: 3.5	容量: 40	持续时间: 00:11

比:

图 2C

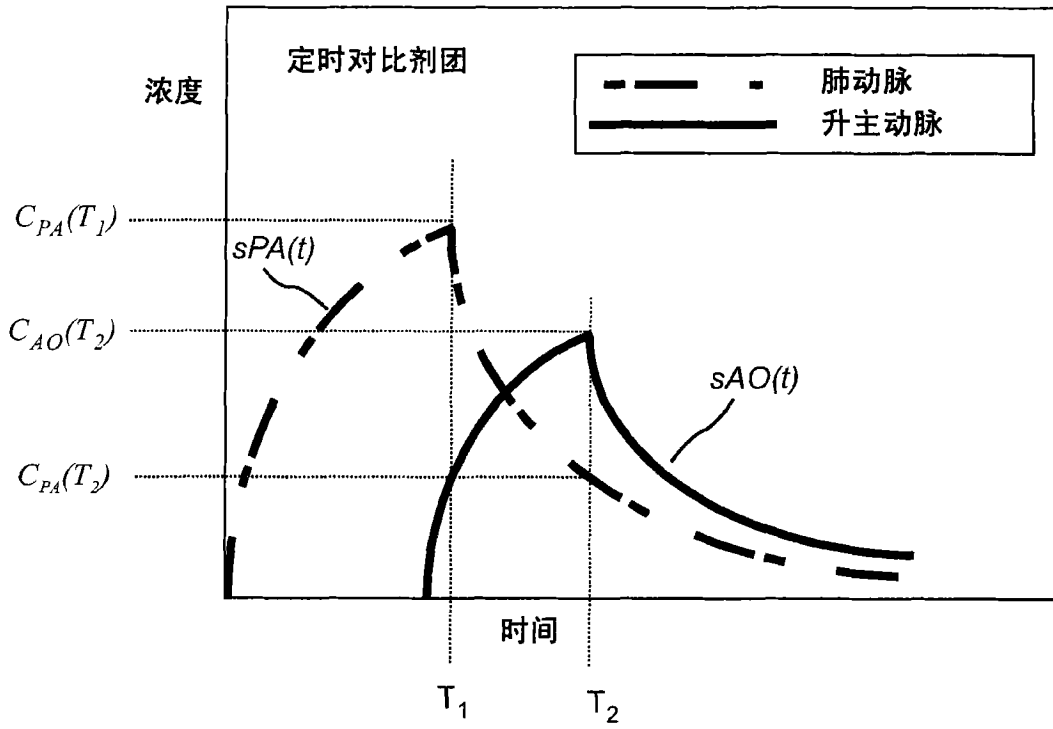


图 3

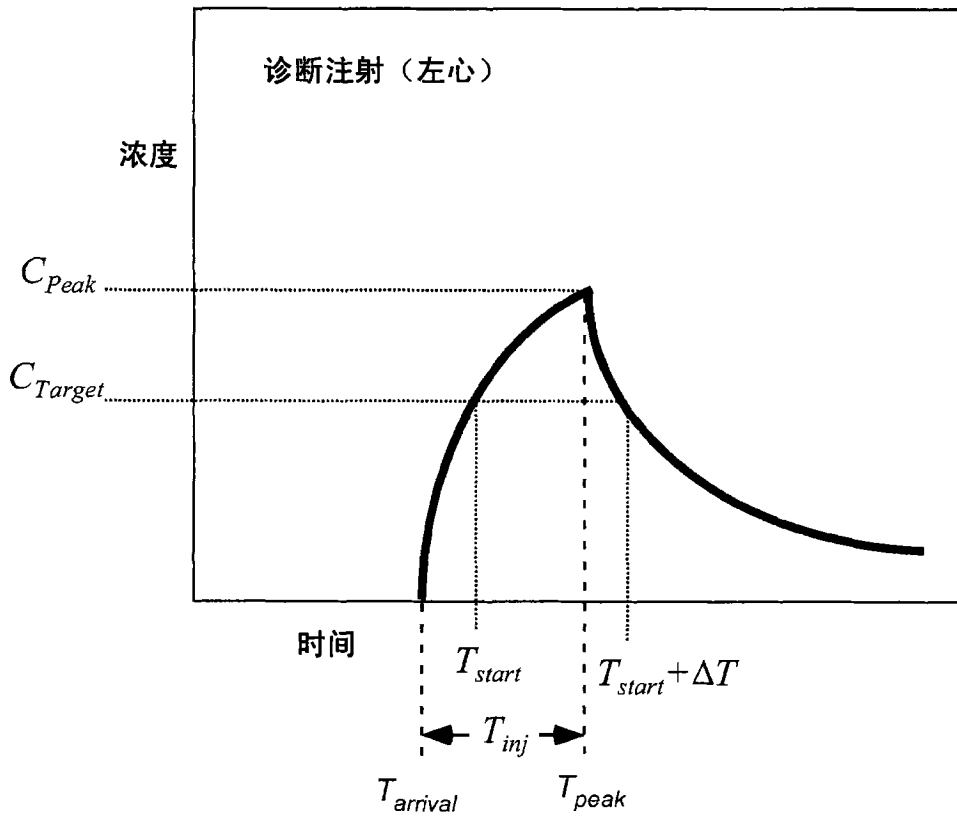


图 4

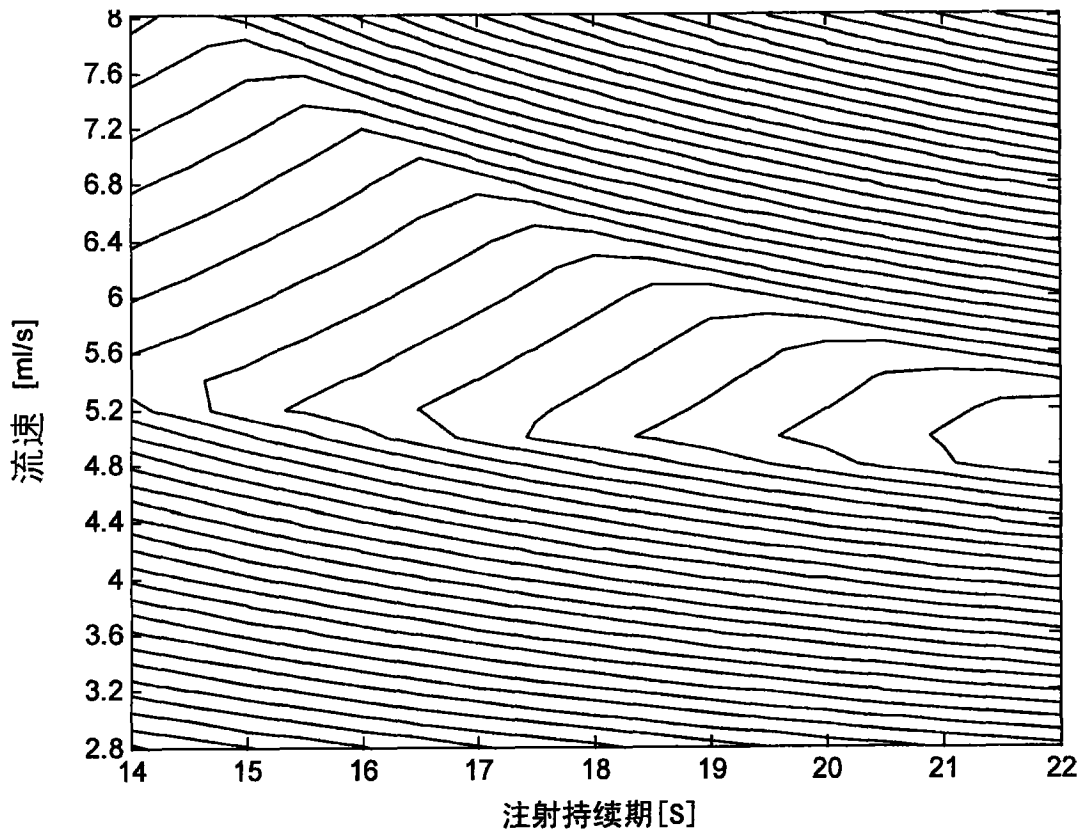


图 5

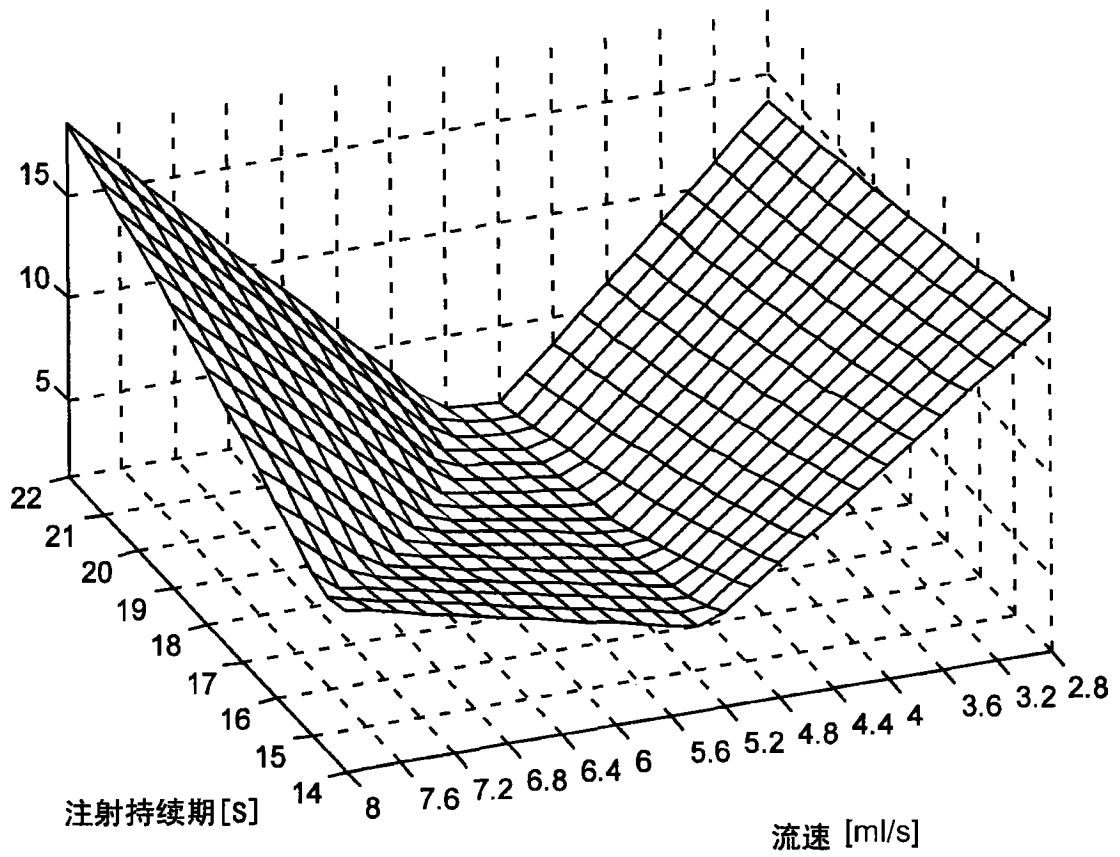


图 6

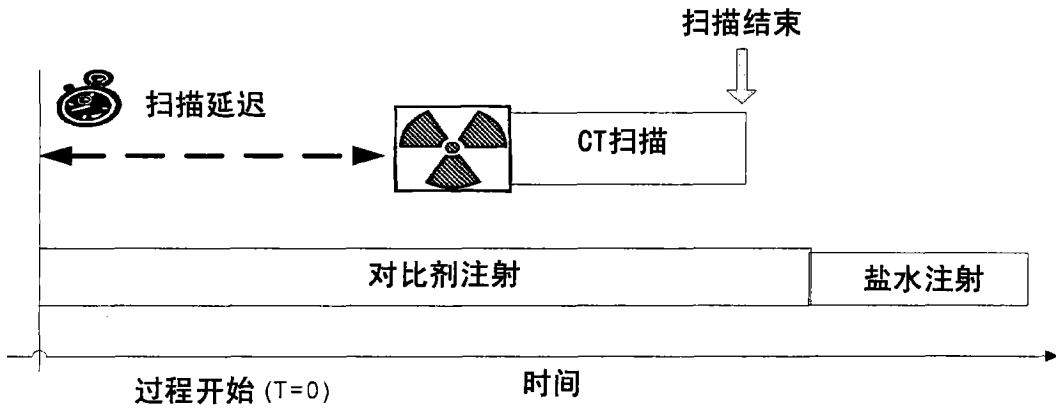


图 7A

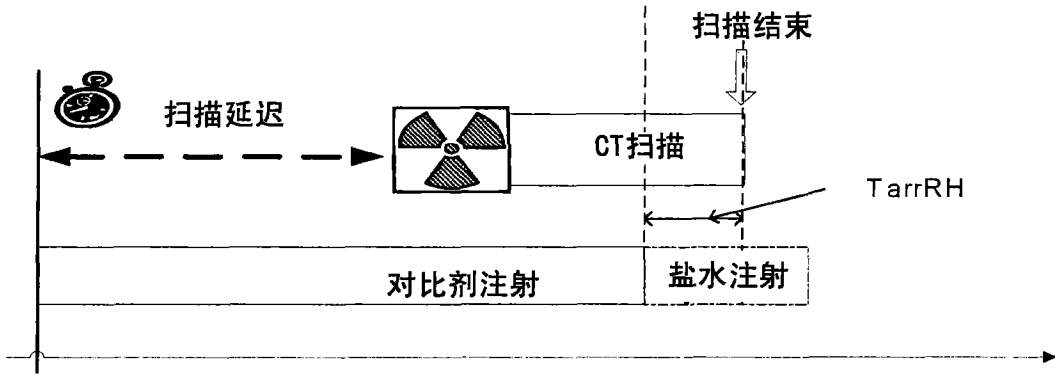


图 7B

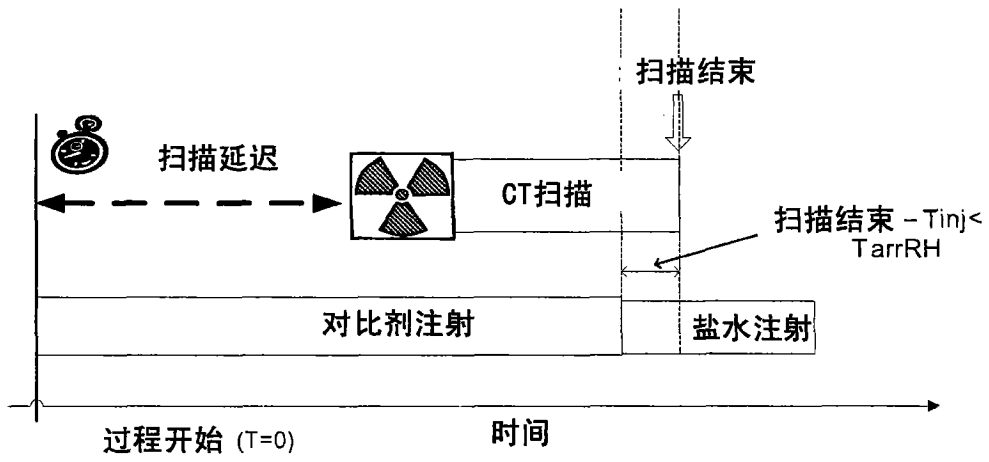


图 8A

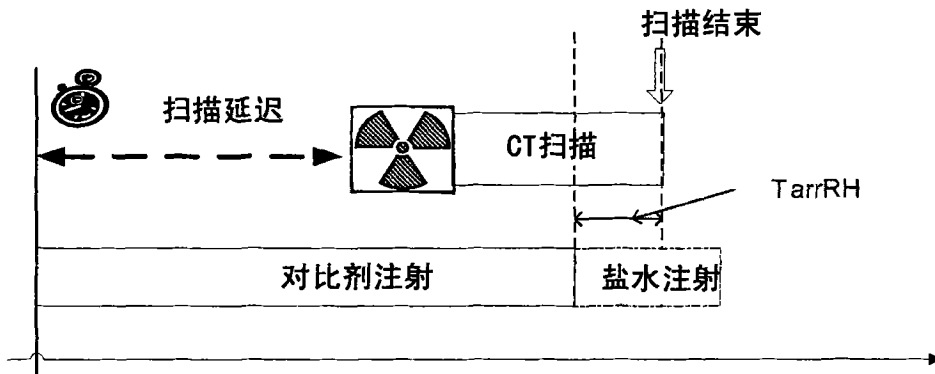


图 8B



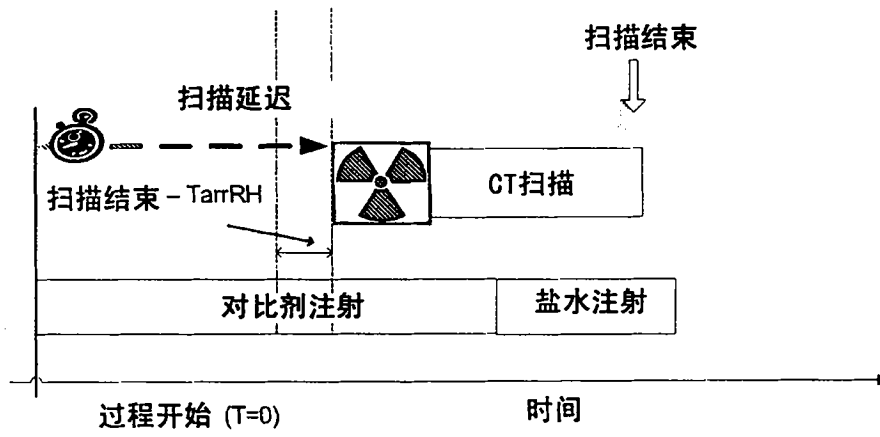


图 9A

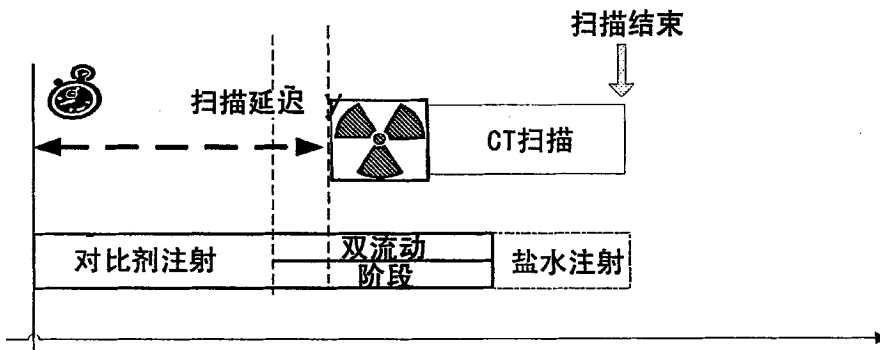


图 9B

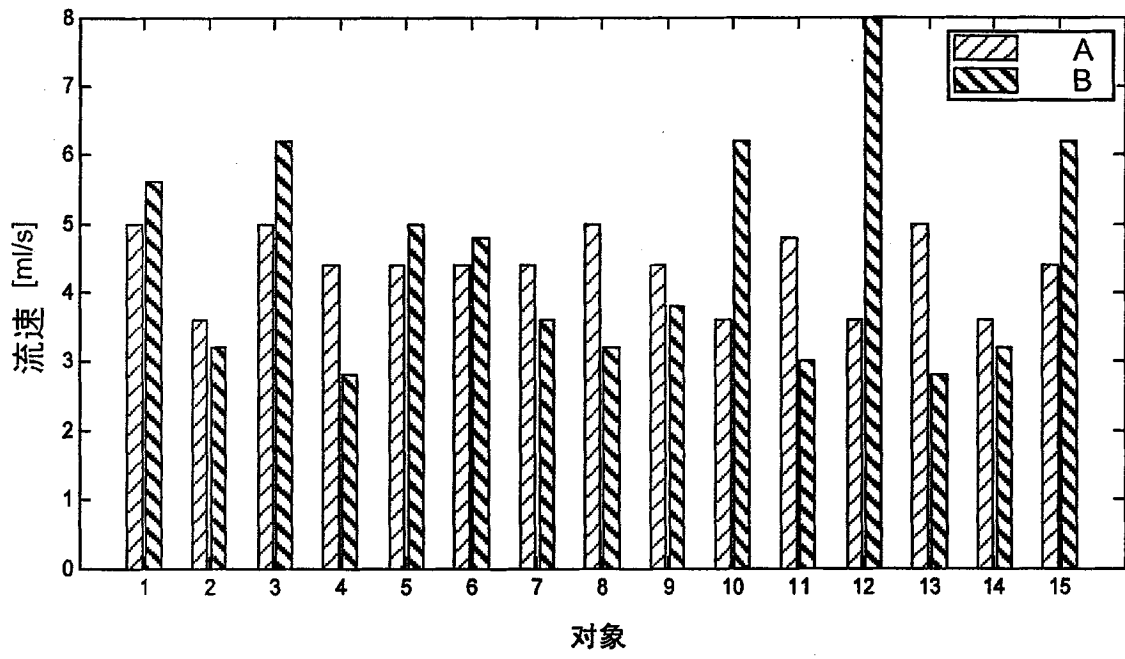


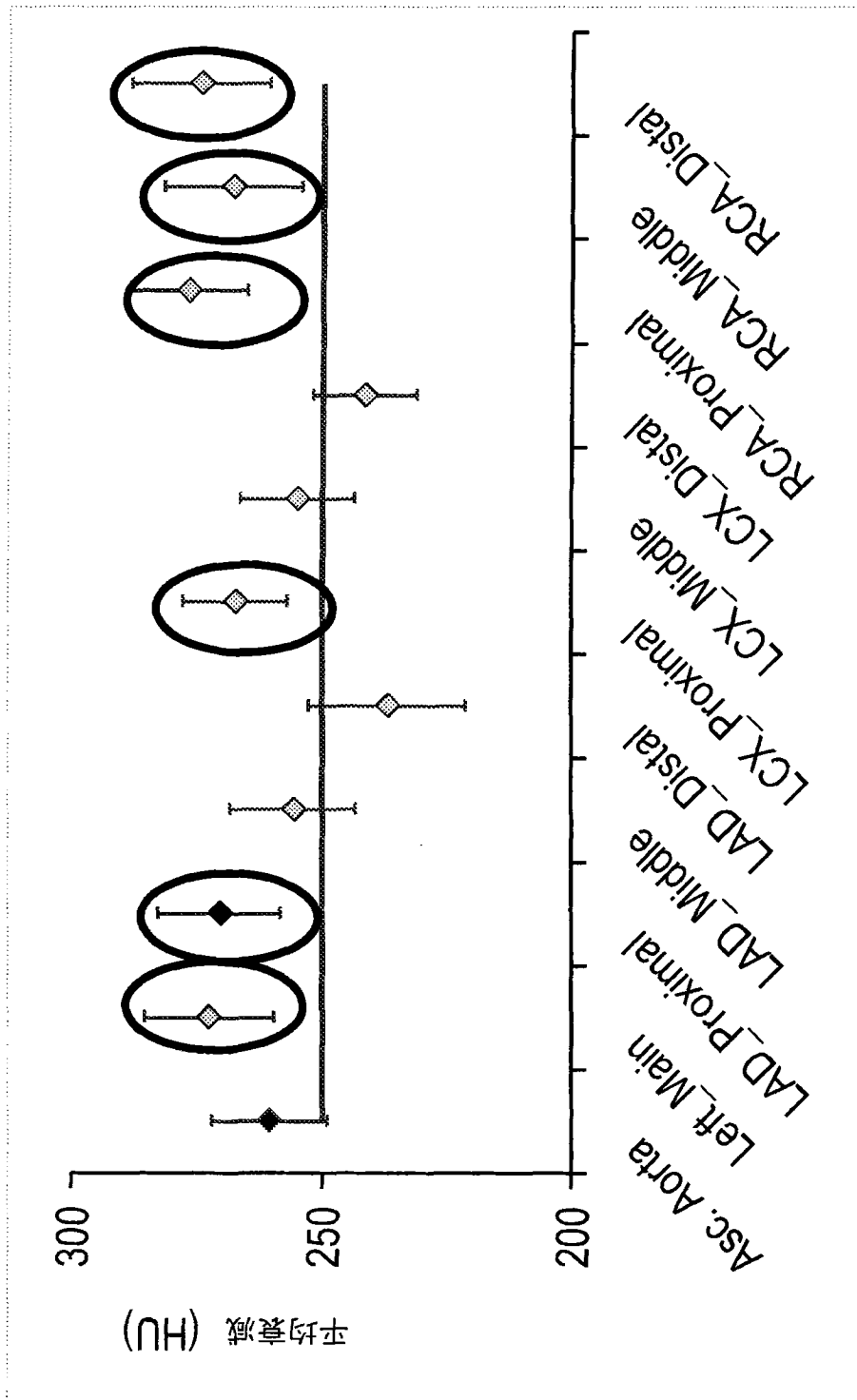
图 10A

研究组衰减 (n=70)

感兴趣的区域	平均衰减 (HU)	标准偏离	N{b}	95% CI 以下	95% CI 以上	针对 $H_0: \mu=250HU$ 的P值
Asc. Aorta	260.4	48.1	70	249.0	271.9	0.0736
Left_Main	272.6	52.9	67	259.7	285.5	<u>0.0009</u>
LAD_Proximal	270.4	49.3	64	258.1	282.7	<u>0.0015</u>
LAD_Middle	255.7	51.4	65	242.9	268.4	0.3769
LAD_Distal	236.8	55.7	50	221.0	252.7	0.101
LCX_Proximal	267.3	41.8	65	256.9	277.6	<u>0.0015</u>
LCX_Middle	255.0	45.9	64	243.6	266.5	0.384
LCX_Distal	241.4	36.4	48	230.8	252.0	0.1079
RCA_Distal	274.3	56.3	66	260.5	288.1	<u>0.0008</u>
RCA_Middle	268.0	56.2	65	254.1	281.9	<u>0.012</u>
RCA_Proximal	276.8	48.3	68	265.1	288.5	<u>≤0.0001</u>

下划线 = 平均 > 250; 双下划线 =  $p < 0.05$

图 10B



○ 表示  $p < 0.05$

图 10C

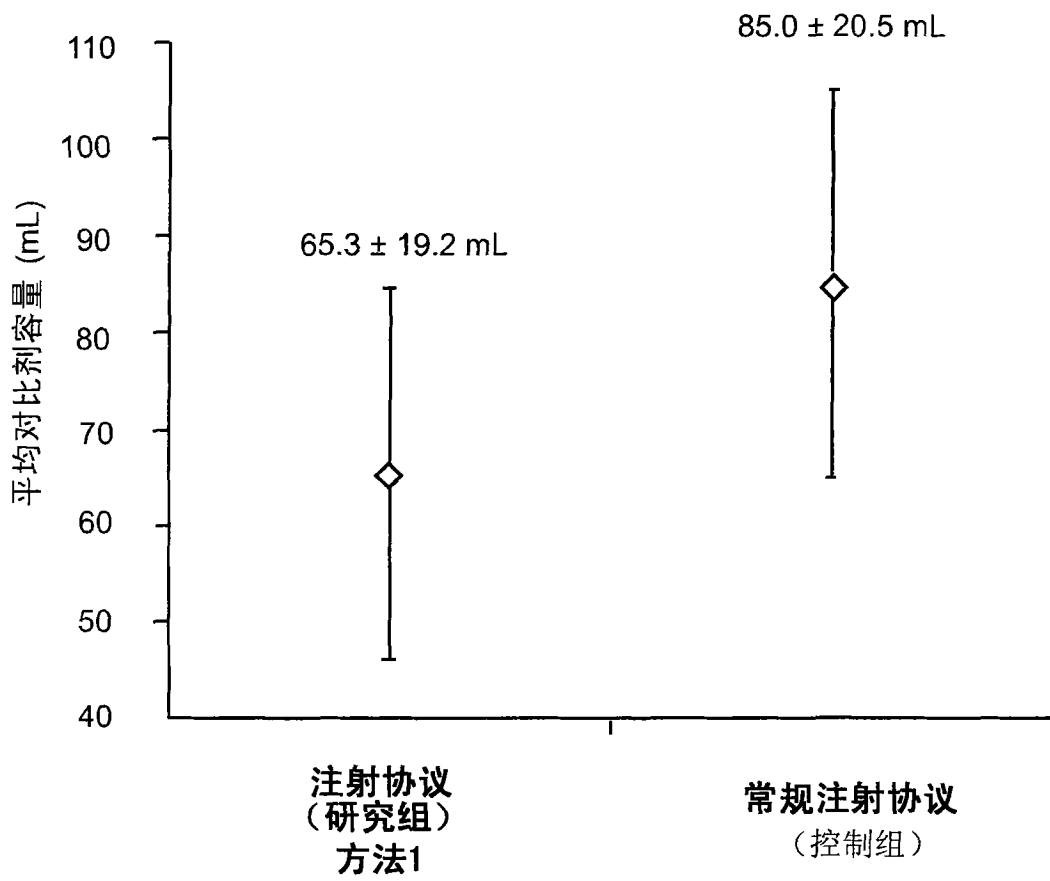


图 10D

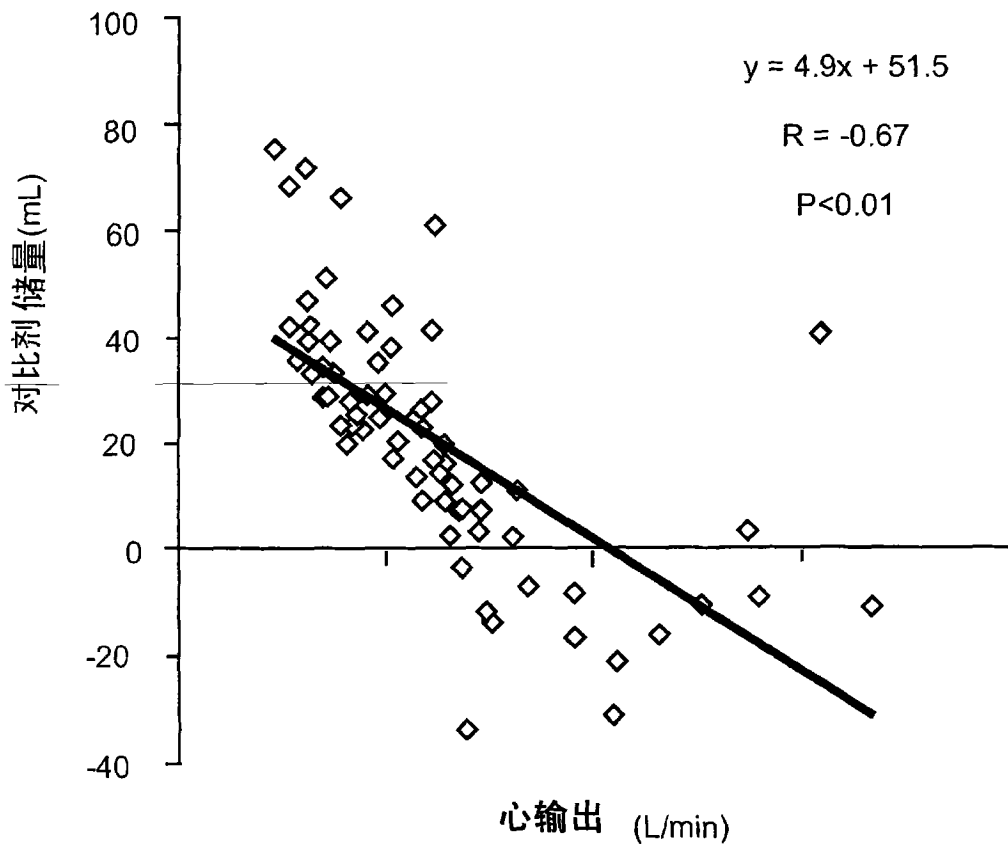


图 10E

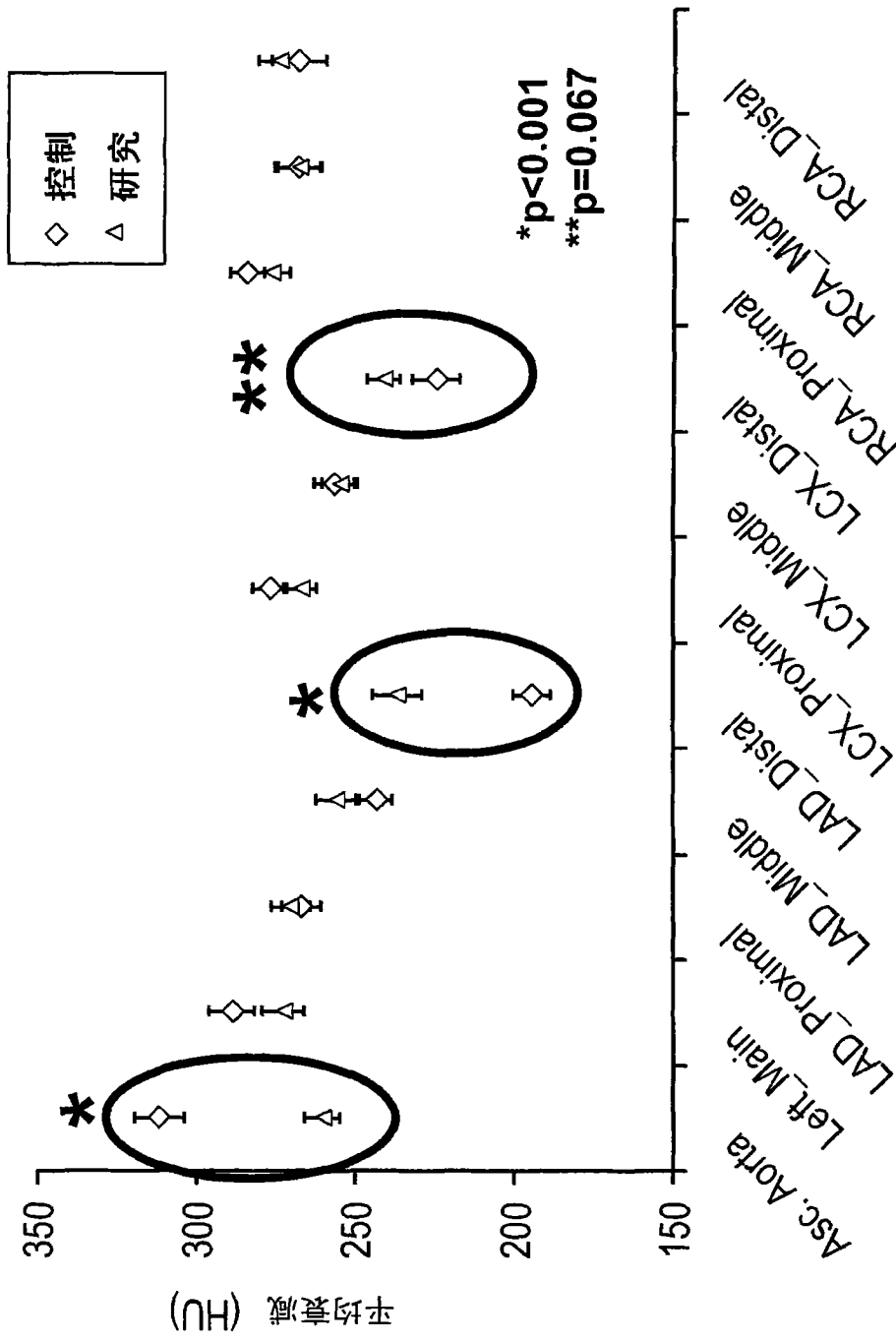


图 10F

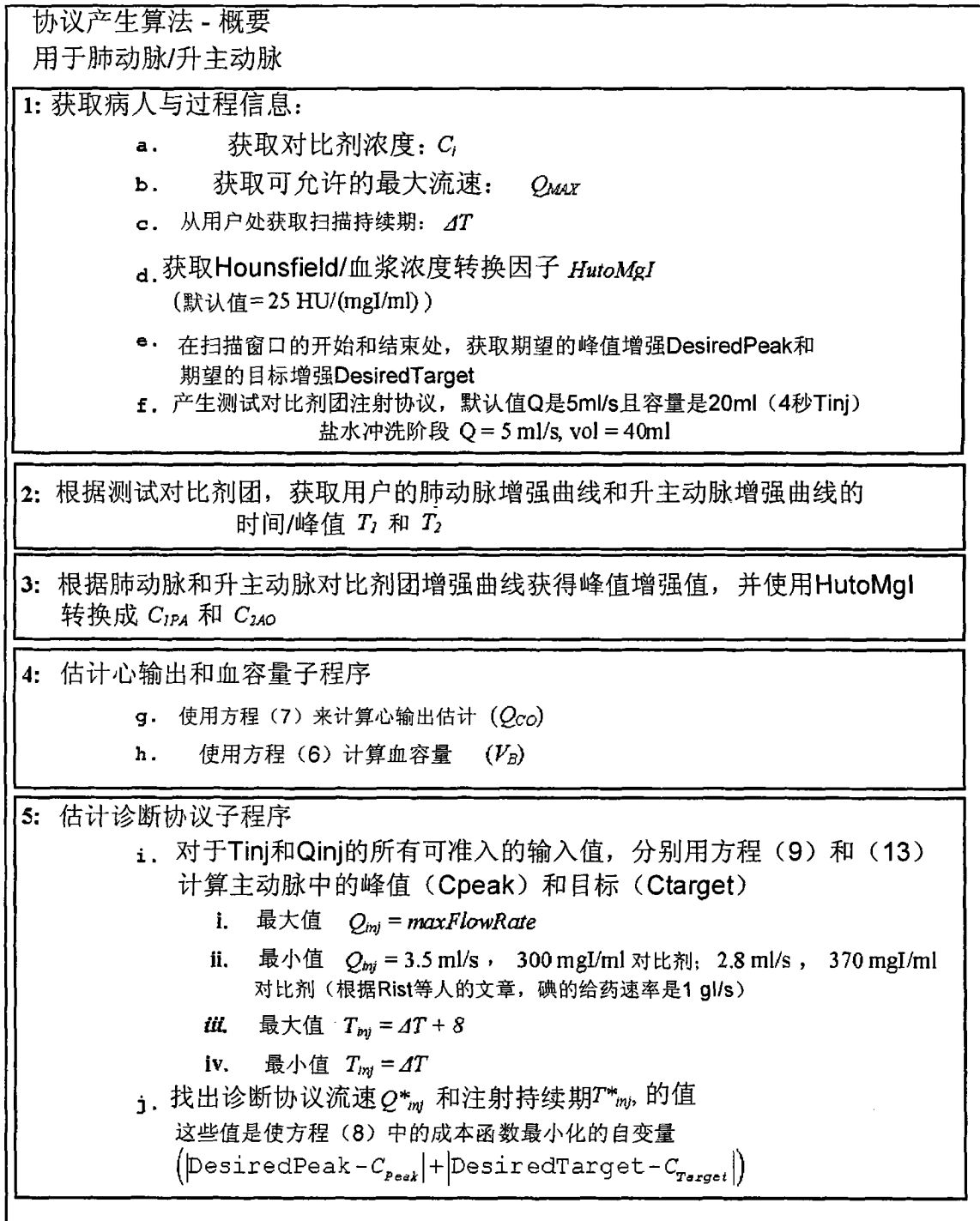


图 11A



## 6: 计算注射协议子程序 - 包括稀释阶段

- a. 计算总的诊断阶段对比剂体积:  $Vol_{tot} = Q_{inj} * T_{inj}$
- b. 定义到达时间偏置值:  
 $arrOffset = 2$  秒
- c. 通过估计对比剂团到达时间来计算扫描延迟, 其中T2是到第二峰值的时间  
 $scanDelay = T_2 - (T_{injTB} + arrOffset) + T_{start}$
- d. 计算扫描的结束点  
 $scanEnd = scanDelay + \Delta T$
- e. 计算对比剂在右心中的到达时间, 其中T1是到第一峰值的时间  
 $T_{arrRH} = T_1 - (T_{injTB} + arrOffset)$
- f. 使用计算出的  $T_{arrRH}$ ,  $scanEnd$ , 和  $T_{inj}$  来确定是否/何时应该缩短注射
- i. 若  $(T_{inj} + T_{arrRH}) > scanEnd$
  - ii. 则我们缩短注射协议, 使得它至少在扫描结束之前  
 $T_{arrRH}$  秒完成  
 $T_{inj} = scanEnd - T_{arrRH}$
- g. 使用计算出的  $T_{arrRH}$ ,  $scanDelay$ , 和  $T_{inj}$  来确定是否/何时应该启动稀释双流动阶段
- i. 若  $(T_{inj} + T_{arrRH}) > scanDelay$
  - ii. 则我们“切换”到双流动阶段, 使得经稀释的对比剂在扫描期间进入右心  
 $T_{startDF} = scanDelay - T_{arrRH}$
- h. 定义双流动比  
 $DF_{ratio} = 0.40$
- i. 确定双流动阶段的持续期
- i.  $T_{endDF} = T_{inj}$
  - ii.  $DF_{dur} = T_{endDF} - T_{startDF}$
- j. 计算注射过程的三个阶段的体积
- i.  $Vol_{DF} = DF_{dur} * Q_{inj}$
  - ii.  $Vol_{Contrast} = Vol_{tot} - Vol_{DF}$
  - iii.  $Vol_{Saline} = 40$

图 11B

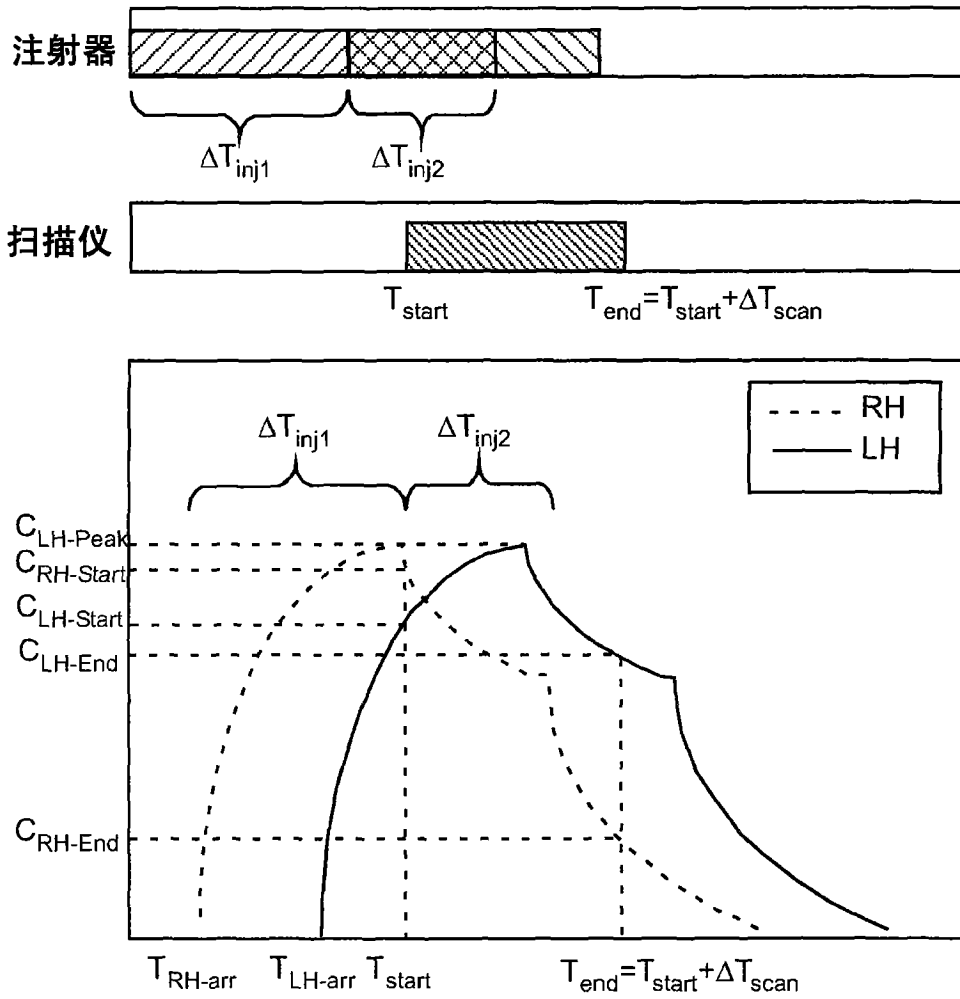


图 12

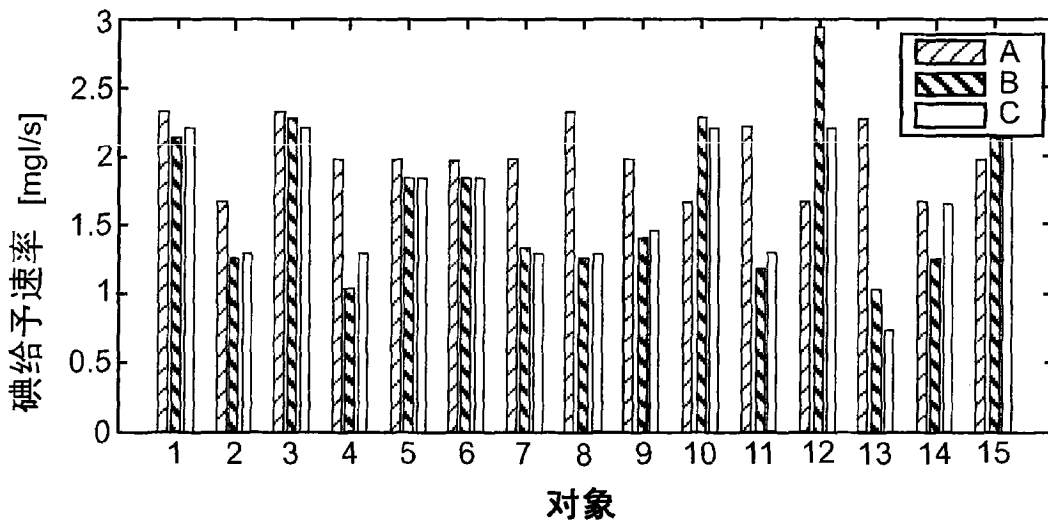


图 13

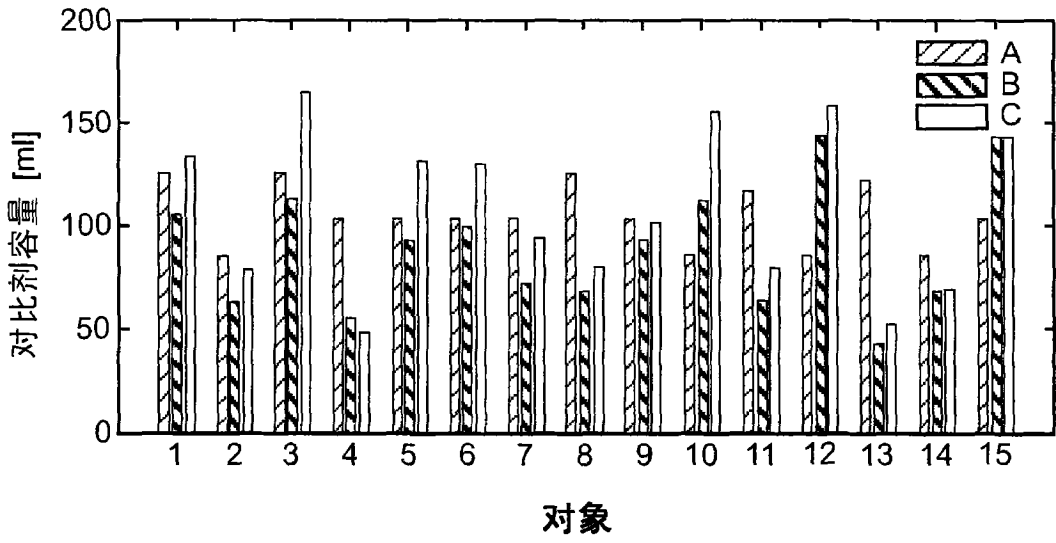


图 14

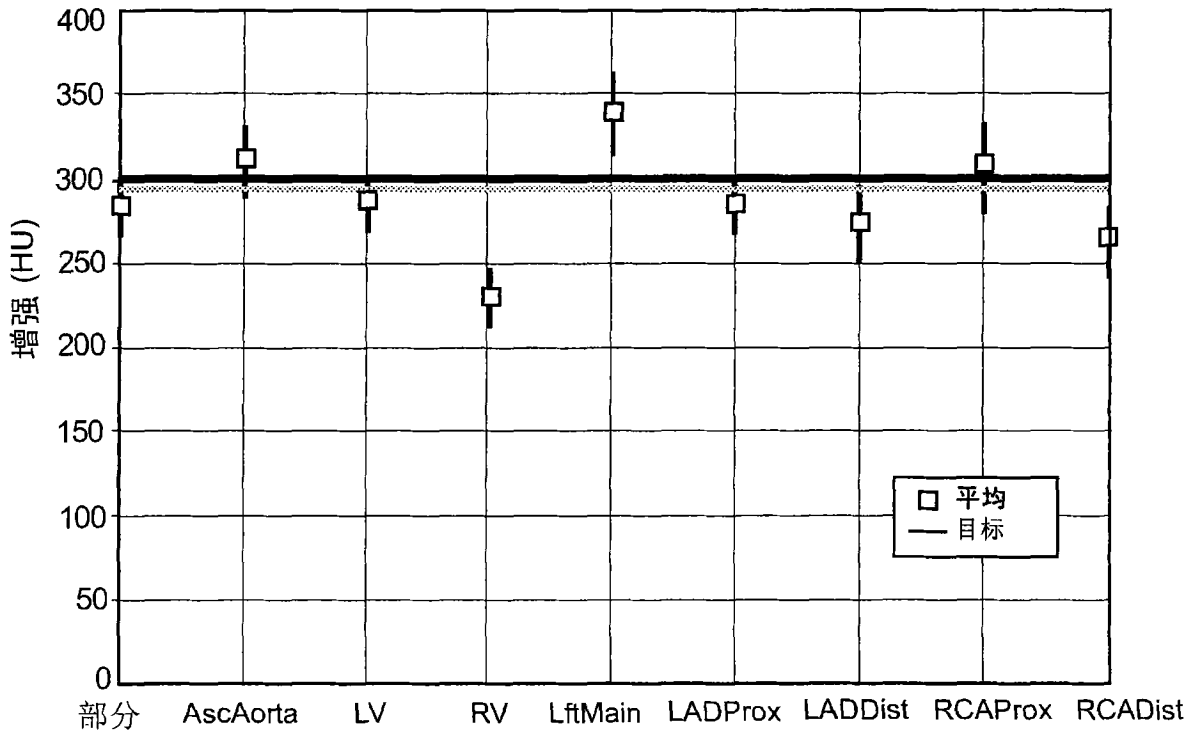


图 15

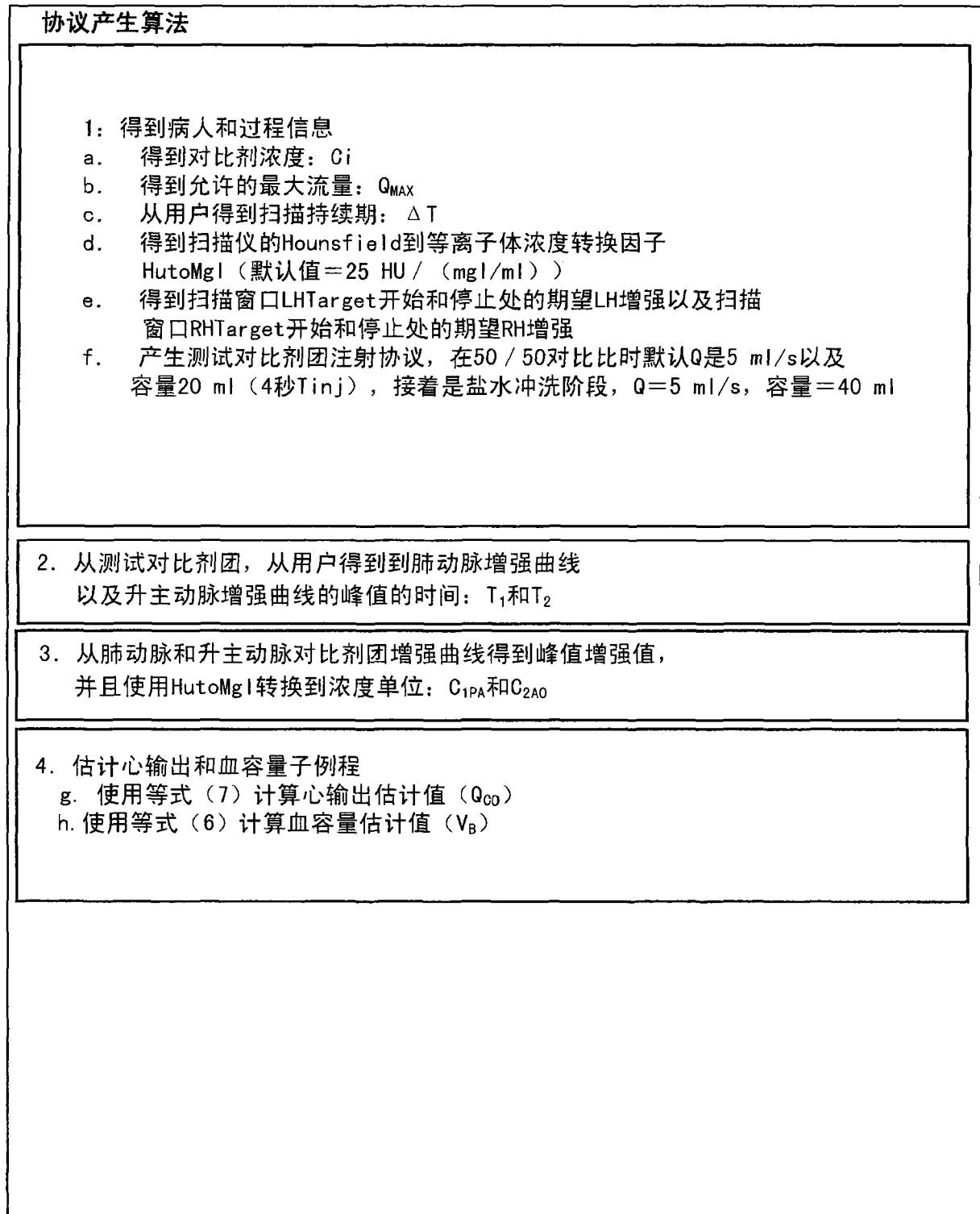


图 16A

5. 估计诊断协议子例程

- a. 对于所有可接受的输入值  $T_{start}$ 、 $Q_{inj}$ 、 $R_1$ 、 $\Delta T_{inj1}$ 、 $R_2$ 、 $\Delta T_{inj2}$  分别使用等式 9、10、11、12 和 13 计算  $C_{LH\_peak}$ 、 $C_{LH\_start}$ 、 $C_{LH\_end}$ 、 $C_{RH\_start}$  和  $C_{RH\_end}$  增强
  - i.  $T_{start}$  范围 =  $T_{LH\_arr}$  到 30
  - ii.  $Q_{inj}$  范围 =  $Q_{injTB}$  到  $\min(Q_{injTB} + 1, Q_{MAX})$
  - iii.  $R_1$  范围 = 0.1 到 1.0
  - iv.  $\Delta T_{inj1}$  范围 =  $\Delta T_{scan}$  到  $\Delta T_{scan} + 8$
  - v.  $R_2$  范围 = 0.05 到 0.95
  - vi.  $\Delta T_{inj2}$  范围 = 0 到  $\Delta T_{scan}$
- b. 寻找  $T^*_{start}$ 、 $Q^*_{inj}$ 、 $R^*_1$ 、 $\Delta T^*_{inj1}$ 、 $R^*_2$ 、 $\Delta T^*_{inj2}$  的值，这些是使等式 (14) 的成本函数最小的自变量。

$$T^*_{start}, Q^*_{inj}, R^*_1, \Delta T^*_{inj1}, R^*_2, \Delta T^*_{inj2} = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{array}{l} |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ |C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ \gamma, \text{ if } (Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load}) \end{array} \right)$$

图 16B