



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105407968 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201480038085. 0

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

(22) 申请日 2014. 07. 02

72002

代理人 李光颖 王英

(30) 优先权数据

13182062. 3 2013. 08. 28 EP

61/842, 402 2013. 07. 03 US

61/842, 404 2013. 07. 03 US

(51) Int. Cl.

A61N 7/00(2006. 01)

A61B 8/08(2006. 01)

A61B 17/22(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 12. 31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/064052 2014. 07. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/000953 EN 2015. 01. 08

(71) 申请人 博莱科瑞士股份公司

地址 瑞士卢加诺

申请人 皇家飞利浦有限公司

(72) 发明人 J·E·鲍尔斯 R·塞普 W·T·史

F·特兰夸尔特 Y·博伦

E·J-M·高德 E·比赫尔 F·严

M·阿迪蒂 J-M·P·R·许韦林

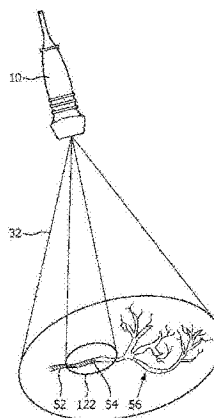
权利要求书2页 说明书14页 附图8页

(54) 发明名称

用于对缺血性中风的超声处置的设备和方法

(57) 摘要

用于在中风治疗期间产生两种声压水平的声波作用的超声处理溶栓系统,所述两种声压水平的声波作用为:被指引到其中存在微泡的血液凝块的位点以用于诱导微泡介导的血液凝块裂解的中/高声压声波作用,以及被指引到包围其中存在微泡的所述血液凝块的所述位点的区域以用于激发周围组织的微血管再灌注的低声学声波作用。所述系统同时地产生在堵塞的位点处的血液凝块裂解并且激发对受所述堵塞影响的组织的再灌注。



1. 一种超声中风处置系统,包括:

阵列换能器,其被配置为选择性地利用中/高声压水平的超声波或利用低声压水平的超声波来产生声波作用;以及

发射控制器,其被耦合为控制由所述阵列换能器对超声的发射,并且被配置为在第一治疗时间间隔期间将中/高声压的超声波指引到堵塞的位点,并且被配置为在第二再灌注激发时间间隔期间将低声压水平的超声波指引到围绕所述堵塞的所述位点的区域,

其中,在存在血管声学谐振子(VAR)的情况下,中/高声压水平的所述声波作用激发凝块裂解,并且低声压水平的所述声波作用激发对围绕所述堵塞的所述位点的组织的微血管再灌注。

2. 根据权利要求1所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器被配置为在围绕所述堵塞的所述位点的所述区域周围逐步安排低声压水平的超声波。

3. 根据权利要求1所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器还能用于以时间交替的序列产生中/高声压水平的声波作用或低声压水平的声波作用。

4. 根据权利要求3所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器还能用于通过对围绕所述堵塞的所述位点的所述组织的泛光声波作用来产生低声压水平的声波作用。

5. 根据权利要求3所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器还能用于通过在穿过围绕所述堵塞的所述位点的所述组织的不同方向上按顺序地发射低声压波束来产生低声压水平的声波作用。

6. 根据权利要求5所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器还能用于通过在邻近所述堵塞的所述位点的不同方向上按顺序地发射中/高声压波束来产生中/高声压的声波作用。

7. 根据权利要求1所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器还能用于在第三时间间隔期间暂时停止中/高声压治疗声波作用和低声压治疗声波作用,以使得能够进行对治疗区域中的VAR补给。

8. 根据权利要求7所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器还能用于在所述第三时间间隔期间执行诊断成像,

其中,用于诊断成像的声波作用的水平不超过低声压声波作用的水平。

9. 根据权利要求1所述的超声中风处置系统,其中,所述发射控制器还被以1MHz的频率进行操作以原位产生至少140kPa的中/高压声波作用并且原位产生不大于140kPa的低水平压声波作用。

10. 一种通过在血管堵塞的位点处促进凝块裂解和脉管再通并且同时在围绕所述堵塞的区域中促进微血管再灌注来处置缺血性中风的方法,包括:

施予包含血管声学谐振子(VAR)的组合物;

控制阵列换能器以将中/高声压的超声波指引到其中存在VAR的堵塞的位点,以在第一治疗时间间隔期间在所述位点处激发凝块裂解;并且

控制阵列换能器以将低声压的超声波指引到围绕所述堵塞的所述位点的区域,以激发微血管再灌注激发时间间隔,

其中,在所述第一治疗时间间隔期间发射的峰值声压大于在第二再灌注激发时间间隔期间发射的峰值声压。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中,所述中 / 高声压和所述低声压是以时间交错的序列来提供的。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述低声压是通过在围绕所述堵塞的所述位点的所述区域周围按顺序地逐步安排不同操控的超声波束而产生的。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述低声压是通过围绕所述堵塞的所述位点的所述区域的泛光声波作用而产生的。

14. 根据权利要求 10 所述的方法,其中,控制二维阵列换能器以将所述中 / 高声压的超声波指引到堵塞的位点还包括产生至少 140kPa 的超声压水平,并且

其中,控制所述阵列换能器以将所述低声压的超声波指引到围绕所述堵塞的所述位点的区域还包括产生不大于 140kPa 的超声压水平。

15. 根据权利要求 10 所述的方法,还包括控制所述阵列换能器以在血管声学谐振子补给间隔期间停止中 / 高声压的超声波的产生。

16. 根据权利要求 10 所述的方法,还包括在声处理溶栓治疗间隔之间的间隔期间执行对所述堵塞的所述位点的诊断成像。

17. 一种超声中风处置系统,包括:

阵列换能器,其能用于选择性地利用中 / 高声压水平的超声波或利用低声压水平的超声波来产生声波作用;

发射控制器,其被耦合为控制由所述阵列换能器对超声的发射,并且能用于在第一治疗时间间隔期间将中 / 高声压的超声波指引到堵塞的位点,并且能用于在第二再灌注激发时间间隔期间将低声压水平的超声波指引到围绕所述堵塞的所述位点的区域;以及

血管声学谐振子;

其中,在所述第一治疗时间间隔期间发射的峰值声压大于在所述第二再灌注激发时间间隔期间发射的峰值声压,并且

其中,中 / 高声压水平的所述声波作用激发凝块裂解,并且低声压水平的所述声波作用在存在血管声学谐振子 (VAR) 的情况下激发对围绕所述堵塞的所述位点的组织的微血管再灌注。

18. 根据权利要求 17 所述的系统,其中,所述 VAR 为充气微囊泡。

19. 根据权利要求 17 所述的系统,其中,所述系统包括同侧阵列换能器探头,所述同侧阵列换能器探头包括所述阵列换能器,所述阵列换能器被配置为产生中 / 高压水平的声波作用并且所述同侧阵列换能器被配置为将治疗波束从患者的头部的一侧指引到堵塞的位点,并且其中,所述系统还包括对侧换能器探头,所述对侧换能器探头包括阵列换能器,所述阵列换能器被配置为产生低压水平的声波作用,并且所述对侧换能器被配置为对来自所述患者的头部的相反侧的反向指引的声学辐射力进行指引。

用于对缺血性中风的超声处置的设备和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医学超声系统,并且尤其涉及与血管声学谐振子相组合地执行针对中风受害者的治疗的超声系统。

背景技术

[0002] 缺血性中风是医学上已知的最使人衰弱的疾病中的一种。对血液到脑部的流动的阻塞能够快速导致瘫痪或死亡。已经报道了通过溶栓药物治疗,例如利用组织型纤溶酶原激活物(tPA)的处置,来实现再通的尝试在许多病例中引起症状性脑内出血。在对该严重损害身体的痛苦的诊断和处置上的进展是持续的医学研究的主题。

[0003] 超声波的使用是新兴的无创中风处置模态,所述超声波的使用应用于帮助裂解(lyse)血管堵塞的血液凝块。根据某些处置,充气微囊泡或其他血管声学谐振子(VAR)被全身性地注射到血流中。VAR在超声场中的振荡帮助瓦解引起心脏病发作和中风的血液凝块。这些基于超声的处置在本领域中也称作为声处理溶栓或声解。然而,最近的研究已经示出,对凝块的移除并不总是可以恢复对受影响组织的滋养血液流动。此外,本发明人已经观察到,即使在凝块继续堵塞作为到细胞和组织的血液流动的源的动脉时,超声也可以具有有益效果。这些效果背后的生理性质尚不完全清楚。其他人猜测,即使是在凝块被溶解或破碎时,在凝块的位置下游的血管结构中的毛细血管也仍然可以被堵塞,可能是被微凝块、纤维材料(其可以在凝块前面或者是从凝块脱落并继续阻塞到微血管的血流)的小颗粒堵塞。其他人也已经猜测,微血管被中性粒细胞、白血球堵塞,所述中性粒细胞、白血球是受缺血性状况激发作为人体对创伤的响应而冲到微血管的,它们在这里最终使微血管堵塞。其他人还猜想,微血管结构可以通过来自旁支动脉的路径来供应血液,使得一些含氧血可以从备选的源到达缺血性区域,即使是在主要动脉管道仍然被阻塞时。无论对潜在现象及它们的相互影响的实际解释如何,期望的是提供对主要动脉中的堵塞的处置,以提供所期望的再通,同时促进到围绕堵塞的受影响微血管的血液的流动,以提供对毛细血管床的再灌注。

[0004] 此外,声处理溶栓是新兴的无创中风处置模态,在所述声处理溶栓中,全身性地注射的VAR被声处理,并且它们的结果产生的振荡或破裂用于裂解引起急性缺血性中风中的堵塞的凝块。声处理溶栓使用在超声场中振荡的VAR来瓦解引起心脏病发作和中风的血液凝块。但是该处置流程中存在着固有的问题,即,递送VAR的持续流到血管阻塞的位点。由于凝块正阻碍脉管中的流动,因此凝块自身妨碍对新的VAR到阻碍的位点及其下游的递送。流动阻碍的程度越大,新鲜的含VAR的血液到凝块的供应量越小。相应地,期望的是,纵使血液供应受凝块阻碍,也能够促进新的VAR到凝块的位点的流动,以有助于增强在谐振子与凝块之间的相互作用来促进凝块裂解。

发明内容

[0005] 根据本发明的一方面,一种超声中风处置系统包括:换能器,其能够在血管声学谐

振子 (VAR) 存在的情况下,通过施加中声压水平的超声波或高声压水平的超声波来瞄准堵塞以促进凝块裂解和脉管再通,并且能够在围绕所述堵塞的较宽区上施加较低声压水平的超声波以在 VAR 存在的情况下促进周围区中的微血管再灌注。较低的超声压和较高的超声压的施加可以被同时地或以时间交错的方式来激活。例如,中 / 高声压能够在治疗时间间隔期间被指引到堵塞的位点,并且低声压能够在再灌注激发时间间隔期间被指引到围绕所述堵塞的所述位点的区域。在本发明的实施例中,发射控制器可以被配置为在围绕所述堵塞的所述位点的所述区域周围逐步安排低声压水平的超声波(例如通过按顺序的脉冲)。所述换能器可以为电子操控的二维阵列或一维阵列或者为出于该目的而机械操控的单元件超声换能器。优选地,较高压(以及任选地也有较低压)治疗模式被周期性地中断,以允许用于新鲜 VAR 到处置的位点的输注的时间,在所述时间期间可以执行成像以对所述处置的所述位点进行可视化并维持对所述凝块的准确瞄准。所述 VAR 充当在经受超声波时的振荡体,因此引起在微观水平上的微小位移(应变),所述微小位移促进血管或微血管结构内的再通或再灌注。

[0006] 根据本发明的另外的方面,描述了一种处置缺血性中风的治疗方法,所述治疗方法促进在血管堵塞的位点处的凝块裂解和血管再通,并且同时促进在围绕所述堵塞的区中的微血管再灌注。所述方法包括:对对象施予 VAR 组合物;控制阵列换能器以将中声压水平的超声波或高声压水平的超声波指引到存在 VAR 的堵塞的位点以激发在所述位点处的凝块裂解;并且控制阵列换能器以将低声压水平的超声波指引到围绕所述堵塞的所述位点的区域,以激发微血管再灌注。

[0007] 根据本发明的又一方面,一种用于缺血性中风治疗的超声声处理溶栓系统具有两个超声阵列换能器,一个被声学耦合到同侧,或者头部的包含凝块的一侧,并且另一个被声学耦合到头部的对侧(相反)边。对侧换能器将递送非常低声压至低声压(其产生将新的声学谐振子朝向血管堵塞推动的声学辐射力),同时同侧换能器递送中强度超声能量或高强度超声能量(其在所述堵塞的位点处使谐振子振动或破裂以使阻碍的血栓破碎)。通过来自对侧换能器的声学辐射来增强谐振子到阻塞的供应,同时同侧换能器(其更接近阻塞)递送治疗能量来使阻碍物破碎。

附图说明

[0008] 图 1 以方框图的形式图示了根据本发明的原理构建的超声诊断成像系统。

[0009] 图 2 图示了根据本发明的原理对高压超声波束到血液凝块的操控和对下游微血管的低压声波作用。

[0010] 图 3a-3d 图示了根据本发明对高压超声波束和低压超声波束的空间操控和脉冲调制。

[0011] 图 4 为根据本发明对脑部的大脑中动脉(MCA)中的堵塞的处置的解剖学图示。

[0012] 图 5a 和图 5b 图示了根据本发明的两种处置脉冲序列。

[0013] 图 6 图示了根据本发明利用双换能器头戴式设备的中风处置。

[0014] 图 7 图示了当经受超声振荡时在 VAR 的紧邻区域中诱导的应变。

[0015] 图 8 图示了根据本发明利用双换能器头戴式设备的中风处置。

[0016] 图 9 为根据本发明的原理对声学辐射力的递送和针对中风的声处理溶栓处置的

解剖学图示。

具体实施方式

[0017] 首先参考图 1,以方框图的形式示出了根据本发明的原理构建的超声系统。提供了两个换能器阵列 10a 和 10b,以用于发射超声波并接收回波信息。在该范例中,示出的阵列为能够提供 3D 图像信息的二维阵列的换能器元件,尽管本发明的实施方式也可以使用能够用于产生 2D(平面)图像和/或将超声能量递送到感兴趣区域的一维阵列的换能器元件。另一备选方案为机械操控一维阵列以产生电子操控的 1D 阵列或 2D 阵列的效果。该实施方式中的换能器阵列被耦合到微波束形成器 12a 和 12b,所述微波束形成器 12a 和 12b 控制由阵列元件对信号的发射和接收,并且尤其控制对用于成像和治疗的超声波束的操控和聚焦。微波束形成器能够对由换能器元件的组或“块”接收到的信号进行至少部分的波束形成,如在美国专利 5997479 (Savord 等人)、6013032 (Savord) 以及 6623432 (Powers 等人) 中所描述的。通过时间交错的信号由多路复用器 14 向微波束形成器路由信号或从微波束形成器路由信号。其他实施方式可以要求比由微波束形成器产生的功率发射信号更高的功率发射信号以用于治疗,在该情况中,可以采用能够有更高输出功率水平的换能器驱动电路。多路复用器被耦合到发射/接收 (T/R) 开关 16,所述发射/接收 (T/R) 开关 16 在发射与接收之间切换,并保护主波束形成器 20 的敏感输入电路免于高幅度发射信号。超声波束在微波束形成器 12a 和 12b 或其他驱动电路的控制下从换能器阵列 10a 和 10b 的发射是由被耦合到 T/R 开关的发射控制器 18 来指引的,所述发射控制器 18 接收来自对用户接口或控制面板 38 的用户的操作的输入。

[0018] 由微波束形成器 12a、12b 产生的部分波束形成的回波信号被耦合到主波束形成器 20,在所述主波束形成器 20 中,来自元件的个体块的部分波束形成的信号被组合成完全波束形成的信号。例如,主波束形成器 20 可以具有 128 个通道,所述 128 个通道中的每个接收来自 12 个换能器元件的块的部分波束形成的信号。以此方式,由一维阵列或二维阵列的超过 1500 个换能器元件接收到的信号能够有效地贡献于单个波束形成的信号。

[0019] 波束形成的信号被耦合到非线性回波处理器(或基波/谐波信号分离器)22。处理器(或分离器)22 起作用为将起因于组织结构的(线性)回波信号与起因于 VAR 的(非线性的)回波信号分离开,因此使得能够对从 VAR 返回的强非线性回波信号的识别。处理器 22 可以以多种方式操作,例如通过对在基波频带和谐波频带中接收到的信号进行带通滤波,或者通过被称作脉冲反向谐波分离或功率调制的处理,这些处理也能够抵消组织回波同时保留 VAR 回波,即使是在基波带中。信号分离器能够用于在线性信号与非线性信号或者基波信号与谐波信号之间进行区分。在国际专利公布 WO 2005/074805 (Bruce 等人) 中示出并描述了合适的非线性/线性信号分离器。所分离的信号被耦合到信号处理器 24,在所述信号处理器 24 处,所分离的信号可以经历额外的增强,例如,斑点移除、信号复合以及噪声消除。

[0020] 经处理的信号被耦合到 B 模式处理器 26 和多普勒处理器 28。B 模式处理器 26 采用幅度检测,以用于对身体中的结构,例如肌肉、器官或组织,进行成像。身体的结构的 B 模式图像可以被形成为非线性模式或线性模式。身体中的组织和 VAR 两者都返回两种类型的信号,并且 VAR 的相对强的非线性返回使得在大多数应用中能够在图像中清楚地分割 VAR。多

普勒处理器处理来自组织和血液流动的时间不同的信号,以用于对图像场中的包括 VAR 的物质的运动的检测。由这些处理器产生的结构信号和运动信号被扫描转换并被耦合到体积绘制器 34,所述体积绘制器 34 产生组织结构的图像数据、流量的图像数据,或两种特性的组合图像。体积绘制器 34 将把 3D 数据集转换成从给定参考点观看的投影 3D 图像,如在美国专利 6530885 (Entrekin 等人) 中所描述的。如在其中所描述的,当改变绘制的参考点时,3D 图像能够显现为以被称为动力学视差的方式旋转。该图像操纵是由用户按照在用户接口 38 与体积绘制器 34 之间的显示控制线所指示的来控制的。Entrekin 等人还描述了通过不同图像平面的平面图像对 3D 体积的表示——一种被称作多平面重组 (MPR) 的技术。体积绘制器 34 能够以在直角坐标或极坐标中对图像数据进行操作,如在美国专利 6723050 (Dow 等人) 中所描述的。2D 图像或 3D 图像被从体积绘制器耦合到图像处理器 30,以用于进一步增强、缓存和暂时存储,以供在图像显示器 40 上对静态的或实况的 2D MPR 或 3D 图像的显示。

[0021] 图形处理器 36 被耦合到图像处理器 30,所述图像处理器 30 生成用于与超声图像一起显示的图形覆盖物。这些图形覆盖物能够包含诸如患者姓名、图像的日期和时间、成像参数等的标准识别信息,并且也能够产生对被用户如下所述地操控的治疗波束向量的图形覆盖物。出于该目的,图形处理器从用户接口 38 接收输入。用户接口也被耦合到发射控制器 18,以控制超声信号从处于治疗和成像模式的换能器阵列 10a 和 10b 的生成,并且因此控制由换能器阵列施加的治疗或由换能器阵列产生的图像。响应于用户调节来控制的发射参数包括 MI (机械指数),所述 MI 控制所发射的波的峰值强度,如下文所讨论的,所述峰值强度与超声的声压和空化效应、对用于图像定位的所发射的波束的操控和 / 或对治疗波束的操控有关。如下文所描述的,治疗控制信号命令发射控制器以治疗或诊断成像模式操作换能器阵列。

[0022] 换能器阵列 10a 和 10b 将超声波从头部的一侧或两侧发射到患者的颅中,尽管也可以或备选地采用其他位置,例如头部的前方或在颅骨背后的枕骨下声学窗口。大多数患者的头部的两侧有利地提供了针对在头部任一侧上的耳部周围和前方的颞骨处的经颅超声而言合适的声学窗口。为了通过这些声学窗口发射回波并接收回波,换能器阵列必须在这些位置处处于良好声学接触,这可以通过利用头戴式设备保持换能器阵列声学耦合接触部抵靠头部来完成。用于颅超声换能器的合适的头戴式设备在例如国际专利公布号 WO 2008/017997 (Browning 等人)、美国专利公布号 US 2012/0083718 (Alleman 等人) 以及美国专利公布号 US 2011/0251489 (Zhang 等人) 中的得以描述。

[0023] 根据本发明的原理,图 1 的超声系统用于同时施加两种类型的 VAR 介导的超声治疗——被指引到堵塞处以促进血液凝块的裂解的高声压治疗,以及对周围微血管提供有益作用的低声压治疗,后者被指引为促进微血管再灌注。本发明的实施方式提供了用于实现对被堵塞的主要供血动脉 (例如 MCA) 的再通以及对围绕堵塞的微血管的再灌注的手段。

[0024] 不同的声压水平将以不同的方式激发 VAR 活性。通常,这些压水平的范围针对每种 VAR 类型和大小以给定的频率并且通过当暴露于这些声学激发时来自 VAR 的声学响应的性质而被区别开。存在在对这些范围的确定上有用的不同阈值。这些阈值是通过被 VAR 散射的回波的频谱中的某些频率分量的出现来确定的。存在第一非常低的阈值,在所述第一非常低的阈值以下时,VAR 仅经历可忽略的振荡。在该阈值以下,VAR 振荡非常小并且对

中风处置没有治疗益处。在这样的非常低的声压时,VAR 不被瓦解,它们的回波频谱不包含次谐波分量或超谐波分量(即,次谐波频率的奇数倍),并且 VAR 能够在长时间内保持存在于超声波束内。能够识别第二低阈值,在所述第二低阈值以上,来自 VAR 的回波信号开始在它们的频谱中呈现次谐波分量和超谐波分量。在第二阈值以上,该机制有时被称作稳态空化(stable cavitation),并且将在这里被称作中声压。在这些水平处,VAR 可以归因于气体从 VAR 的包膜的逐渐逃逸而逐渐地从在超声暴露下的区域消失。在所述非常低与低阈值之间的声压处,VAR 振荡相对地小,但是已经示出促进再灌注并且因此提供一些治疗益处。存在第三阈值,其特征在于,来自 VAR 的回波信号的频谱内宽带噪声的出现,在所述第三阈值以上,VAR 呈现惯性空化。这些频率分量(可以在基波频率和次谐波频率的倍数以外的频带中测量到它们)与 VAR 的更快速消失相关联。惯性空化的出现与 VAR 包膜的破裂相关联,其中,解放的气体继续响应于超声波而在由气体在周围介质中的溶解时间确定的持续时间内振荡。这些水平在本文中被称为高声压水平。可应用于体外的或体内的用于确定稳态空化和惯性空化的阈值的方法是已知的,并且例如在 Radhakrishnan, K. 等人的“Relationship between cavitation and loss of echogenicity from ultrasound contrast agents”(Phys. Med. Biol., 卷 58, 号 18, 2013 年,第 6541-6563 页)中和 Vignon 等人的“Microbubble Cavitation Imaging”(IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr. and Freq. Controls, 60-4, 2013 年 4 月,第 661-670 页)以及在 Powers JE 等人的专利申请 WO 2012042423 A1 “Monitoring and control of microbubble cavitation in therapeutic ultrasound”(2010 年)中得以描述,通过引用将它们中的每个都并入本文。

[0025] 通常,针对通过磷脂壳稳定化的、当以大约 1MHz 的频率在血浆中测量时具有大致为 1.5 微米的均值(数平均)直径的大小分布的 VAR,非常低声压小于大致 80kPa,低声压在大致 80kPa 与 140kPa 之间,中声压在大致 140kPa 与 250kPa 之间,并且高声压在大致 250kPa 以上。

[0026] 在一些实施例中,被施加以诱导响应的声压水平能够联系具有半径 r 的接近球体形状的组织(例如,病灶)体积来确定。某些尺寸例如能够针对梗塞区域来估计,在所述梗塞区域中,提供低声压水平以促进再灌注。在一些实施例中,梗塞体积能够从大约 10cm^3 至 200cm^3 的范围变动,或者从大约 20cm^3 至 100cm^3 的范围变动,或者从大约 40cm^3 至 60cm^3 的范围变动。在一个范例中,梗塞体积能够具有分别为 10cm^3 、 50cm^3 和 200cm^3 的最小尺寸、标称尺寸和最大尺寸。要被处置的区的直径能够从大约 2.5cm 至 7.5cm 的范围变动,或者从大约 3.5cm 至 6.5cm 的范围变动,或者从大约 4.5cm 至 5.5cm 的范围变动。在一个范例中,直径能够具有分别为 2.7cm、4.6cm 和 7.3cm 的最小尺寸、标称尺寸和最大尺寸。要被处置的面积能够从大约 5.5cm^2 至 42cm^2 的范围变动,或者从大约 10cm^2 至 30cm^2 的范围变动,或者从大约 15cm^2 至 20cm^2 的范围变动。在一个范例中,面积能够具有分别为 5.6cm^2 、 16.4cm^2 和 41.3cm^2 的最小尺寸、标称尺寸和最大尺寸。为了利用中/高声压促进被堵塞区域的再通,能够使用不同的尺寸。例如,具有堵塞的区域的直径能够从大约 0.2cm 至 2cm 的范围变动,或者从大约 0.5cm 至 1.5cm 的范围变动,或者从大约 0.7cm 至 1.1cm 的范围变动。在一个范例中,直径能够具有分别为 0.2cm、0.8cm 和 2cm 的最小尺寸、标称尺寸和最大尺寸。要被处置的面积能够从大约 0.03cm^2 至大约 3.1cm^2 的范围变动,或者从大约 0.3cm^2 至 2cm^2 的范围变动,或者从大约 0.7cm^2 至 1.2cm^2 的范围变动。在一个范例中,面积能够具有分别为

0.03cm²、0.5cm²和 3.1cm²的最小尺寸、标称尺寸和最大尺寸。处置时间的范围也能够针对给定处置应用来优化。例如,针对以上情境,处置持续时间能够从大约 15 分钟至 120 分钟的范围变动,或者从大约 30 分钟至 90 分钟的范围变动,或者从大约 45 分钟至 75 分钟的范围变动。在一个范例中,处置持续时间能够为分别为 15 分钟、60 分钟或者 120 分钟的最小持续时间、标称持续时间或最大持续时间。针对中 / 高声压的脉冲持续时间能够为分别为 0.01 毫秒、20 毫秒或者 500 毫秒的最小持续时间、标称持续时间或最大持续时间。针对低声压的脉冲持续时间能够从大约 0.01 毫秒至大约 10000 毫秒的范围变动,从大约 100 毫秒至大约 5000 毫秒的范围变动,或者从大约 750 毫秒至 2500 毫秒的范围变动。在一个范例中,脉冲持续时间能够为分别为 0.01 毫秒、1000 毫秒或者 10000 毫秒的最小持续时间、标称持续时间或最大持续时间。也可以有用于补给的停歇时间 (off-time),其从最低大于 0 秒至 20 秒的范围变动,或者从大约 2 秒至 15 秒的范围变动,或者从大约 4 秒至 10 秒的范围变动。在一个范例中,用于补给的时间能够为最低大于 0 秒,标称 5 秒,并且最大 20 秒。优选的处置持续时间能够从大约 30 分钟至 90 分钟的范围变动,或者从大约 45 分钟至 75 分钟的范围变动,或者从大约 55 分钟至 65 分钟的范围变动。在一个范例中,处置持续时间能够为分别为 30 分钟、60 分钟或者 90 分钟的最小持续时间、标称持续时间或最大持续时间。针对中 / 高声压的脉冲持续时间能够从大约 0.1 毫秒至 100 毫秒的范围变动,或者从大约 5 毫秒至 50 毫秒的范围变动,或者从大约 15 毫秒至 35 毫秒的范围变动。在一个范例中,针对中 / 高声压的脉冲持续时间能够为分别为 0.1 毫秒、20 毫秒或者 100 毫秒的最小持续时间、标称持续时间或最大持续时间。针对低声压的脉冲持续时间能够从大约 1 毫秒至 5000 毫秒的范围变动,从大约 300 毫秒至 2500 毫秒的范围变动,或者从大约 500 毫秒至 1500 毫秒的范围变动。在一个范例中,针对低声压的脉冲持续时间能够为分别为 1 毫秒、1000 毫秒或者 5000 毫秒的最小持续时间、标称持续时间或最大持续时间。也可以有用于补给的停歇时间,其从大约 1 秒至 10 秒的范围变动,或者从大约 2 秒至 8 秒的范围变动,或者从大约 3 秒至 6 秒的范围变动。在一个范例中,用于补给的停歇时间能够为最低大于 1 秒,标称 5 秒,并且最大 10 秒。还应当注意,上述在最小值与最大值之间的任意持续时间和 / 或尺寸也能够针对给定处置来选择。

[0027] 根据本发明的一方面,如以上定义的系统包括 VAR,当 VAR 受到以所要求的声压施加的超声波时,与系统的换能器组合操作。血管声学谐振子包括能够进行以下的任意部件,所述任意部件能够将传播介质中的声压转换成微米级位移,能够将也具有微米级变形幅度的应变施加到血液凝块或血管壁上。合适的 VAR 的范例包括充气微囊泡,即,纳米级或微米级的囊泡,所述囊泡包括在其中包含有合适的气体的稳定化包膜。VAR 的配制与制备对本领域技术人员是公知的,包括例如以下的配制与制备:具有包括磷脂的包膜的微泡,如在例如 WO 91/15244 美国专利 5686060 (Schneider 等人) 和 WO 2004/069284 中所描述的;具有包括聚合物的包膜的微囊,如在例如美国专利 5711933 中所描述的;或者具有包括可生物降解的水不溶性脂质的包膜的微胶囊,如在例如美国专利 6333021 中所描述的。优选地,稳定化包膜包括两亲性材料,更优选地为磷脂。优选的磷脂包括甘油与脂肪酸和与磷酸的一个或优选地为两个(相同或不同的)残基的酯,其中,磷酸残基继而结合到亲水基团。其他优选的磷脂包括磷脂酸,即,甘油-磷酸与脂肪酸的二酯。尤其优选的磷脂为磷脂酰胆碱、乙基磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇的脂肪酸

二酯,或者鞘磷脂的脂肪酸二酯。聚合物修饰的磷脂,包括聚乙二醇磷脂,也能够被有利地用于形成微囊的稳定化包膜。任意生物相容性气体、气体前体或它们的混合物可以用于填充以上微囊泡。氟化气体是优选的,尤其是全氟化气体。尤其优选的气体为 SF₆、C₃F₈、C₄F₁₀ 或它们的混合物,任选地在与空气、氧气、氮气、二氧化碳或它们的混合物的掺混物中,如在例如 US 6881397 或 US 5556610 中所描述的。

[0028] 形成 VAR 的稳定化包膜的组分,任选地在与其他赋形剂的掺混物中,能够被存储为与(一种或多种)期望的气体相接触的干燥残留物。微囊泡通常是通过在轻柔摇动下使干燥残留物在(一种或多种)气体的存在下与含水载体(例如,盐水或葡萄糖溶液)相接触,因此获得微囊泡的含水悬浮物,来制备的。微囊泡悬浮物然后通常通过(优选地静脉内)注射来施予。

[0029] 已经发现,将在用于裂解堵塞凝块的水平处的超声的施加限制到其位置,同时以较低水平声处理周围脑部(或组织),是有益的。这种组合低声压状况与中/高声压状况的方式允许 VAR 在周围组织中的保留,这是因为 VAR 的消失速率在较低声学暴露水平处相对地低。在较低水平处,微结构能够被连续地声处理,而没有对其的任意实质性瓦解,这将使微血管再灌注的可能性最大化。这种在堵塞的位点处与在周围组织中的超声暴露水平之间的平衡允许对血管再通和微血管再灌注两者的促进。本发明的优选的方法还提供继 VAR 在经受以中/高压的超声波时的快速消失之后用于允许新鲜 VAR 在堵塞的位点处的补给的间隔,并且因此优化了超声处置的效力并使得能够对要被更新的处置位点的可视化。在优选的实施方式中,2D 阵列换能器用于以电子方式将治疗与成像波束操控到堵塞的位点以及在周围体积区域上,并以二维和三维两者对治疗位点进行成像。

[0030] VAR 介导能够通过全身性输注剂量的 VAR 来提供,所述 VAR 例如为充气微囊泡,优选为充气的并且具有基于磷脂的稳定化包膜,所述稳定化包膜遍及整个血流进行循环并且能够经由残余血流和旁支血流到达要被处置的区域。VAR 能够被连续地输注,或者经由能够在超声声波作用之前和/或其过程中施予的一次或多次团注来递送。

[0031] 微结构特性数据的先验知识——其最少将包括所输注的微结构振荡并稳定地空化时以及它们经受惯性空化时的超声压阈值,与表征血流中的 VAR 寿命的参数一起——将使得能够有效地启动和控制处置。也可以要求在团注和输注期间的全身性 VAR 浓度的知识(即,关于 VAR 数目/ml 血液),以便确保在目标区域中存在用于充分裂解和微血管再灌注的最低要求浓度。这些参数能够针对不同的 VAR 和/或声波作用的不同参数根据经验在体外确定。

[0032] 能够制定这样的处置方法,其(i)在处置期间的某个时间量期间利用中/高压水平的超声波束瞄准主要堵塞,(ii)在处置期间的某个时间量期间利用低压水平的超声波瞄准周围体积,并且(iii)在某个时间量内完全停止治疗超声的施加,以准许新鲜 VAR 的涌入以用于成像和进一步治疗。下文描述了示范性处置流程的具体细节。

[0033] 如在国际专利公布号 WO 2012/042494(Vignon 等人)中所描述的空化检测器和监测器能够用于监测目标区域中的 VAR 振荡,以无创地确定 VAR 是否显著地以它们所要求的模式(即,稳态空化、惯性空化等)振荡,并且在它们没有以所要求的模式振荡时相应地调节超声暴露。超声成像(以不引起 VAR 破坏的非常低的声压操作)优选地用于在处置中的暂停期间对 VAR 再灌注进行成像,以观察凝块裂解的进程并观察 VAR 到堵塞的位点和周围

微血管的存在和流动。在较高水平的超声暴露期间的 VAR 破坏之后,在足够高的量的 VAR 已经再灌注目标区域后即重新开始治疗超声暴露。

[0034] 图 2 图示了根据本发明的产生双治疗水平的超声压的超声探头。示出的从探头 10 的投射为体积超声波作用的两个区域 32 和 122 的轮廓。内部锥形区域 122 为在其中施加具有中水平声压或高水平声压的超声波以在堵塞脉管 52 的血液凝块的位点 54 处产生空化的区域。血液供应被堵塞 54 阻塞,如由脉管 52 的交叉阴影线供应部分所指示的。区域 122 中的声压可以足够高以在邻近堵塞的脉管中产生 VAR 的惯性空化。被堵塞的血管 52 的下游为在 56 处所指示的微血管,所述微血管在正常血液流动状况下从血管 52,或者经由其他旁支路径供应血液。围绕被堵塞的血管的组织中的该微血管经受探头 10 在区域 32 中的低声压,其允许维持在处置的位点处的微血管中的实质有效的量的完好的 VAR。与 VAR 相组合的该低声压的应用是旨在促进微血管再灌注的,而与 VAR 相组合的在内部区域 122 的较高声压促进了血液凝块 54 的裂解。在一些实施例中,能够在不同的时间间隔处递送双治疗水平(例如,中/高声压和低声压)。例如,超声系统中的并且被耦合为控制阵列换能器对超声的发射的发射控制器能够被配置为(1)在第一治疗时间间隔期间将中/高声压的超声波指引到堵塞的位点,并且(2)在第二再灌注激发时间间隔期间将低声压水平的超声波指引到围绕堵塞的位点的区域。本发明的方法能够包括例如控制阵列换能器以在第一治疗时间间隔期间将中/高声压的超声波指引到存在 VAR 的堵塞的位点,以激发在该位点的凝块裂解,并且控制阵列换能器以在激发时间间隔期间将低声压的超声波指引到围绕堵塞的位点的区域,以激发微血管再灌注。在第一治疗时间间隔期间发射的峰值声压能够大于在第二再灌注激发时间间隔期间发射的峰值声压。

[0035] 图 4 为对本发明的双声压治疗技术的解剖学图示。看到探头 10 位于头部的太阳穴的声学窗口处,在所述声学窗口处,探头 10 从堵塞的同侧或对侧声处理脑部 60。看到高压的窄沙漏形状的剖面 122 被聚焦在大脑中动脉(MCA)52 中血液凝块 54 的深度处。较宽的虚线剖面 32 勾画在其中低压声波作用被提供到脑部的周围微血管的区域。脑部另一侧上的 MCA 52' 被图示为包含 VAR 在血流中的连续流动,其由图中的小白点指示。随着低水平超声压剖面 32 内被指引到围绕凝块 54 的体积处,如果可能的话,低水平超声压应当足够低地以避免在每个低水平超声脉冲串的声波作用期间的泡消失。然后,周期性地,中压脉冲串瞄准血液凝块 54 自身在剖面 122 中的假定位置处,试图侵蚀凝块。超声波束能够通过以下来覆盖必要的感兴趣区域:通过以机械方式和/或电子方式移动所述超声波束,通过使所述超声波束散焦为较宽的波束,或者通过进行以上两者。能够通过合并用于成像或多普勒处理的发射功能和接收功能两者来将相同的探头 10 进一步用于诊断。凝块能够通过成像来定位,并且通过对与用于治疗 VAR 相同的 VAR 进行成像来评价凝块裂解和灌注。

[0036] 针对中风处置,换能器阵列 10a、10b 优选地不被采用在如图 2 和图 4 中所示的常规超声探头中,而是被内置于头戴式设备中并且被放置在中风受害者的颞骨窗口上,如图 6 中所示。优选地,使用两个换能器阵列,使得头戴式设备将把它们定位为抵靠在颅骨 100 的两侧上的颞骨声学窗口。当以这样的方式被定位时,阵列的声场一般被定向为朝向脑部的 MCA 区域,并且能够使用位于要被处置的堵塞的同侧和/或对侧上的阵列来在脑部的任一侧上处置凝块。在该图中,阵列的低压区域由区域 102 和 104 指示,并且箭头 110 和 112 指示目标为堵塞的中/高压波束区域。在本发明的方法的实践中,VAR 将被静脉内施予,并且

凝块的位置将通过 MR、CT 或超声来确定。当相同的换能器阵列 10a、10b 用于诊断和治疗时,换能器阵列 10a、10b 能够用于使用已知的低 MI 超声对比度成像或多普勒技术,经由血流的不存在和 / 或在凝块堵塞的位点远端的灌注来定位凝块自身。然后由 2D 矩阵阵列换能器(一种具有被附接的微波束形成器或由高功率驱动电路驱动的二维阵列换能器)产生的中 / 高压波束瞄准大体的凝块位置,并且较低压微血管再灌注波束泛光照射有风险的周围体积区域。典型的穿透距离要求大致为距颅骨表面 3-10cm。典型的 3D 波束操控角要求大致为直到 $\pm 27^\circ$, 并且聚焦区带大小要求大致为 5-10mm 的直径。阵列换能器的超声输出应当足以在脑部内部生成中压脉冲和低压脉冲两者,进一步考虑颞骨衰减,所述颞骨衰减使波束衰减大致 75%。在本发明的实施方式中,以 1MHz 操作,针对基于磷脂的充气微泡,需要大于 140kPa 的原位压力以维持在脑部中的稳态空化,并且需要大于 250kPa 以实现惯性空化。

[0037] 图 7 以示意性方式图示了来自被施加在位于脉管腔 124 内的 VAR 125a、125b 上的超声波 123 的声压从压缩阶段 125a 到膨胀阶段 125b 的转化,以对血液凝块 126 的表面施加应变。该变形被定位为紧邻 VAR,没有发生在其他地方并引起据认为与对流动恢复的促进相关联的按摩效果。

[0038] 高声压水平有助于凝块裂解和血管再通,同时使有害的生物效应最小化。这些压力是在将超声波束直接聚焦在主要凝块或堵塞处的同时被施加的。低声压利用比在中 / 高声压时的微泡消失速率显著更低的微泡消失速率诱导微血管再灌注。这些低声压是在将超声波束聚焦或指引到围绕主要堵塞的体积中的同时被施加的,以有助于微血管再灌注,并在利用较高压脉冲的持续处置之前,允许血液流动以额外的微泡补给凝块附近的各条脉管。例如,低声压能够通过围绕堵塞的位点的区域周围按顺序地逐步安排不同操控的超声波束来施加。

[0039] 图 3 和图 5 图示了根据本发明的示范性 VAR 介导的超声处置流程的空间特性和时间特性。图 3a、图 3b、图 3c 和图 3d 中的每个图示了根据本发明的一种实施方式的脉冲化的超声治疗波束在处置区域中的空间分布。每对图像中的左边的图像示出脉冲序列中给定时间时的瞬时脉冲,并且右边的图像示出序列的累积脉冲能量。在所图示的序列中,换能器阵列发射被指引到堵塞的位点处的多个不同操控的高压脉冲,继之以被指引在围绕堵塞位点的微血管处的多个不同操控的低压脉冲。在图 3a 中,第一高压脉冲是朝向堵塞位点发射的。该脉冲后面为被操控为邻近第一脉冲的另外三个高压脉冲——如由图 3b 中的右边的图像的中心处的四个深色脉冲所图示的,以便使在凝块上的目标区声波作用最大化。这四个高压脉冲后面为低压脉冲,所述低压脉冲被操控(例如在按顺序的步骤中)在被暴露于高压脉冲的区域附近,如图 3b 中所示。在右边的图像中,看到在被暴露于高压脉冲的区域附近已经发射了四个低压脉冲,始于三点钟位置并且到图 3b 的时间继续到六点钟位置。该序列的低压脉冲在先前脉冲位置附近的不断扩大的圆中继续,如图 3c 中所示,在图 3c 中,第二圈低压脉冲接近完成。其他的非圆形声处理样式(即,光栅扫描样式,随机的,由外而内的等)也是可能的。此外,低压波束与中 / 高压波束的波束样式可以是不同的,例如相比较中 / 高压波束,低压波束具有较宽的空间分布。该序列继续,直到被暴露于低压脉冲的整个区域已经被声处理,如图 3d 中所示。与区域的完整泛光声波作用相反的相对窄的脉冲的空间序列利用许多成像探头的换能器阵列使得能够实践本发明,而无需机械扫描或者通过

利用探头的波束聚焦和操控功能而专门设计的治疗 / 成像探头。能够足够快地执行脉冲以提供用于治疗之必要压力,同时避免探头发热以及在大多数情况中有害能量水平在身体里的积聚。

[0040] 图 5a 和图 5b 图示了根据本发明的其他两种超声处置流程。每幅图中的较高的深色条块表示用于凝块裂解的高水平治疗脉冲,并且较矮的浅色条块表示用于微血管再灌注激发的低水平治疗脉冲。图 5a 的处置流程以被指引到凝块来产生凝块裂解的高压脉冲的序列 70 开始。该序列 70 继之以时期 72,在所述时期 72 期间,不施加治疗超声波,以允许微泡在处置的位点处进行补给。任选地,能够在该时间期间以诊断水平进行成像。以非常低水平的机械指数进行成像将对 VAR 补给具有极小的影响,并且使得临床医师能够对治疗的位点进行可视化并评估凝块裂解的进展。成像是以与超声治疗时间交错的方式来执行的,如在国际专利公布号 WO 2008/017997 (Browning 等人) 中所描述的。在接下来的间隔 74 期间,低水平超声压被递送到围绕堵塞的位点的区域(并且也可以覆盖堵塞位点),以激发在周围微血管中的再灌注。由于该声处理为低声压,因此 VAR 补给也能够在该间隔期间发生。间隔 76 为没有治疗的另一间隔,以允许最大微泡补给,以及如果期望的话,对处置位点的一个或多个新的 2D 图像或 3D 图像的采集。这之后是低水平超声压到周围微血管的递送的另一间隔 78。在间隔 78 之后,序列以高声压治疗脉冲的另一间隔进行重复。

[0041] 例如,以下参数能够与基于磷脂的充气微泡相组合地用于图 5a 的处置流程:针对治疗脉冲为 1MHz 的超声频率,为大约 200kPa 的中 / 高压水平和为大约 100kPa 的低压水平(原位),针对每个治疗脉冲为 2 毫秒(msec)的脉冲持续时间,以及为一秒的微泡补给间隔。

[0042] 图 5b 图示了另一处置流程,在其中较高压治疗脉冲后紧接着较低压脉冲。在时间 80 时将一个或多个高压脉冲递送到堵塞的位点,继之以在随后的间隔 82 期间将多个不同操控的低压脉冲递送到堵塞的位点。低压脉冲中的每个被指引为穿过微血管周围的不同方向,如图 3 中所图示的,从而利用多个不同操控的波束声处理经受低压的整个区域。低压间隔 82 之后是用于微泡补给的没有治疗脉冲的间隔 84,在所述间隔 84 期间可以任选地执行成像。序列然后利用不同操控的高压脉冲和低压脉冲的另一间隔 86 继之以另一微泡补给 / 成像间隔 84' 而进行重复。序列然后以此方式继续,直到实现脉管的令人满意的再通,优选地利用血液凝块的基本上完全的移除,其任选地可以继之以继续的微血管再灌注激发。用于图 5b 的处置流程的典型参数为:针对治疗脉冲为 1MHz 的超声频率、为 200kPa 或更大的中 / 高压水平以及为 80kPa 或更低的低压水平(原位)、针对高压脉冲为 200msec 的脉冲持续时间以及针对每个低压治疗脉冲为 950msec 的脉冲持续时间、以及为六秒的微泡补给间隔。

[0043] 在其他实施方式中,补给间隔 72 或 84 可以被一起省略,尤其是当具有低压脉冲的超声波允许在治疗处置的位点处维持实质有效的量的 VAR 时,或者当相继的脉冲在时间上被充分间隔开以允许在超声波的施加期间发生补给时。

[0044] 本领域技术人员将容易地认识到其他实施方式。例如,代替在治疗区域上发射窄定义的波束,阵列换能器能够被操作为产生对声波作用的不同区域的泛光声波作用。能够形成高压波束能够并且所述高压波束瞄准堵塞,以引起凝块裂解,并且能够形成声处理周围微血管的较大的低压泛光波束并且发射所述低压泛光波束以利用单个宽波束来激发微

血管再灌注,如图 2 中所图示的。

[0045] 在优选的实施例中,治疗和成像是交替执行的,并且成像是在治疗被暂时停止以用于新鲜微泡向堵塞的位点的无阻碍的流动的同时来完成的。参考图 1,根据优选的实施例,换能器阵列 10a 和 10b 从头部的相对两侧将超声波发射到患者的颅中,尽管也可以或者备选地采用其他位置,例如头部的前方或在颅骨背后的枕骨下声学窗口。大多数患者的头部的两侧有利地提供了针对在头部任一侧上的耳部周围或上方的颞骨处的经颅超声而言合适的声学窗口。用于颅超声换能器合适的头戴式设备在例如先前提及的国际专利公布号 WO 2008/017997(Browning 等人)、美国专利公布号 US 2012/008718(Alleman 等人)以及美国专利公布号 US 2011/0251489(Zhang 等人)中的得以描述。

[0046] 前面提及的 Browning 等人的申请示出了具有被声学耦合到头部的相对两侧的两个换能器阵列的头戴式设备。每个换能器阵列能够对脑部中最接近阵列的一侧进行成像以搜索血栓,然后递送声学能量以处置经定位的血栓。引起中风的血栓栓塞性堵塞最常出现在非常接近大脑中线的近侧大脑中动脉(MCA)的区域中。较不频繁地,这样的堵塞能够出现在更接近同侧颞骨,在远离大脑中线的远侧 MCA 或其他区域中。VAR 在血流中一般朝向被堵塞的区域流动,并且归因于脑部及其血管系统的几何学,MCA 中的血液流动是从大脑中线指引到同侧颞骨的。因此,新鲜 VAR 到堵塞的位点的流动一般朝向最接近堵塞的头戴式设备换能器所位于的太阳穴。结果,来自同侧换能器的声波能够具有使新鲜 VAR 朝向血栓的期望流动反向的作用。为了有效的血栓溶解,期望的是 VAR 存在于处置区域中,移动到接近堵塞血栓的表面,或者甚至穿透到堵塞的血栓自身中。根据本发明的原理,这通过使用声学辐射力的机制得以实现,或者最低程度地得以增强,所述声学辐射力通过沿超声传播的方向推动 VAR 而在 VAR 上起作用。由于脑部的脉管几何学,为了使声学辐射力将 VAR 推到堵塞中,需要被放置在对侧颞骨上的超声“推动”阵列。对侧阵列产生从对侧到同侧传播的超声波束,从而将 VAR 朝向堵塞推动。辐射力不仅能够推动 VAR 以向初始堵塞凝块移动,而且还能够推动 VAR 更接近凝块或者甚至到凝块内部以用于更加有效的裂解。另外,辐射力可以帮助 VAR 移动(利用脉动性血压的协同辅助,其可能为振荡式、前向、蠕动运动)到整个堵塞区域中,包括初始堵塞位点以及任意随后被堵塞的或者引起的缺血性下游血管空间。流动阻塞的程度越大,新鲜的含谐振子的血液到堵塞位点及其下游血管分布的供应越小。脉动性血压能够将 VAR 推动到更接近凝块表面,以及移动到下游血管分布的空间中。相应地,期望的是能够促进新的谐振子到初始堵塞位点及其下游血管空间两者的流动/运动,以增强接近被堵塞的血管空间或在其内部的 VAR 的裂解作用。

[0047] 这在图 8 中得以图示,在图 8 中,图 1 的超声系统用于施加声处理溶栓治疗并且以时间交错的方式同时推进新鲜 VAR 到治疗位点的流动。针对中风处置,在常规超声探头中优选不采用换能器阵列 100a、100b,而是采用被内置于头戴式设备中并被放置在中风受害者的颞骨窗口上的定制探头,如图 8 中所示。头戴式设备的两个换能器阵列将使它们自身定位为在颅骨 1000 的两侧上抵靠颞骨声学窗口,如图示中所示的。当被以此方式定位时,阵列的声场一般被定向为朝向朝脑部的中心的 MCA 区域。在该范例中,凝块 1160 位于其中的同侧边在换能器阵列 100a 的治疗波束操控区域 1020 内。治疗波束 1100 能够在该区域 1020 内在三个维度上被操控,并且被指引到血栓 1160 以用于治疗,如图示中所示的。类似的区域 1040 存在于在头部的另一侧上的对侧换能器 100b 的前方。然而,由对侧换能器

100b 产生的超声能量不处于治疗水平,而是处于较低的水平,所述较低的水平产生足以促进在通向血栓 1160 的血管 1140 中的 VAR 上的轻柔声学辐射力的超声能量波 1120。优选地,这利用不足以如较高能量治疗波束那样瓦解或破裂 VAR,但仅足以促进血管 1140 中的 VAR 朝向凝块 1160 的移动的低声压来完成。对侧换能器阵列 100b 能够用于治疗。但是与从同侧颞骨到堵塞 1016 的距离相比,从对侧颞骨到堵塞 1016 的距离较大,这意味着,与从同侧边所需的相比,从对侧边将需要发射具有更大压力幅度的超声脉冲以用于治疗,以考虑因更长的波束路径长度引起的增加的信号衰减。该更大的压力幅度暗示对具有更大孔径的超声阵列的使用,以用于产生到达距阵列更大距离的高强度聚焦波束。然而,阵列的有效孔径通常受特定时间声学窗口的大小限制。另外,期望的是为了操作的统一性而使用具有相同孔径的相同的换能器阵列,而无论血栓的位置如何。因此,有利的是,从同侧边换能器阵列 100a 递送治疗超声脉冲,其中,治疗波束具有较短距离以横贯到达血栓 1160 的位点。因此,在本发明的实施方式中有利的是使用对侧超声波束生成朝向堵塞血栓推动 VAR 所需要的声学辐射力,并且使用同侧波束以用于治疗超声脉冲的递送以实际上裂解凝块。各种电子配置能够用于致动相对的换能器阵列。备选地能够通过多路复用相同的电子设备来驱动两个阵列,或者可以由两个分开的信号生成器和功率放大器来同时驱动对侧边上的阵列(能用于成像和辐射力)和同侧边上的阵列(能用于治疗)。

[0048] 在本发明的方法的实践中,IV 将被启动以在稍后递送 VAR,并且凝块的位置能够通过 MR、CT 或超声成像来确定。VAR 介导能够通过全身性输注剂量的 VAR 造影剂来提供,所述 VAR 造影剂循环遍及整个血流并且能够经由残留流动和旁支流动到达被堵塞的区域。VAR 在低超声压水平将基本上无损地保留,在中压水平将提供增加的凝块裂解能力,并且在非/低幅度声处理的时期期间的整个声处理溶栓治疗流程中将补给处置区域。

[0049] 当相同的换能器阵列 100a、100b 用于诊断和治疗时,换能器阵列 100a、100b 能够用于使用已经在使用中的低 MI 超声对比度成像技术或多普勒技术经由血液流动的不存在和/或在凝块堵塞的位点远端的灌注来定位凝块自身。一旦已经在血管中定位出凝块,即由同侧阵列换能器产生中压波束或高压波束,所述中压波束或高压波束瞄准大体的凝块位置。典型的穿透距离要求为大致距颅骨表面 3-10cm。典型的 3D 波束操控角要求为大致直到 $\pm 27^\circ$,并且用于处置的聚焦区带大小要求为大致 5-10mm 的直径。阵列换能器的超声输出应当足以在脑部内部生成中压脉冲和低压脉冲两者,进一步考虑颞骨衰减,其使波束衰减大致 75%。

[0050] 在本发明的实施方式中,以 1MHz 进行操作,针对基于磷脂的微泡试剂要在脑部中经历稳态空化,需要大致为 140 至 250kPa 的原位压力。周期性地,由同侧换能器阵列对治疗波束的发射被中断,以允许新鲜的微泡供应流动到血栓。在该时间期间,对侧换能器阵列被致动以朝向治疗位点发射低声压水平,例如,在大致 80kPa 与 140kPa 之间,具有提供朝向血栓并到血栓中推进新鲜微泡的声学推动脉冲的作用。如在本文中所描述的,该低水平超声激发也能够提供诱导微血管再灌注的有益效果。用于朝向凝块推进微泡的低水平超声也能够用于在期望时从头部的对侧边对凝块的位点进行成像。超声成像优选地被任一换能器阵列用于在处置中的暂停期间对微泡再灌注进行成像,以观察凝块裂解的进展并观察微泡的到堵塞的位点和周围微血管的流动的存在。在利用对侧声学辐射力的激发进行微泡破坏之后,在足够高的量的微泡已经对目标区域进行再灌注后,即激发重新开始治疗超声暴露。

[0051] 图 9 为对从在头部左侧的声学窗口施加的中风声处理溶栓治疗的解剖学图示, 所述中风声处理溶栓治疗利用来自头部的另一侧的声学辐射力进行交替以朝向颅内血栓 1160 推进微泡 1140。在该范例中, 看见用于治疗的换能器探头 100a 位于头部的左侧的太阳穴的声学窗口处, 在这里换能器探头 100a 从血栓位于其中的同侧边声处理脑部 1010。看见为中能量超声至高能量超声的窄沙漏形状的能量剖面 1020 被聚焦在大脑中动脉 (MCA) 中的血液凝块 1160 的深度处。在该范例中, 位于头部的右太阳穴的声学窗口处的为另一换能器探头 100b。由换能器探头 100b 产生的较宽的能量剖面 1040 提供朝向同侧 MCA 的低能量声学辐射力, 将 VAR 朝向血液凝块 1160 推进。优选地, 高能量凝块瓦解治疗和推进 VAR 的低能量辐射力被周期性地交替, 如所看到的, 来自两个换能器探头的压力波被指引在相反的方向上, 并且得到的辐射力否则将彼此相反。在将 VAR 朝向 1160 推动的低能量辐射力的时期期间, 由探头中的一个执行对治疗位点的成像, 使得临床医师能够评估治疗的进展, 并且能够在重新开始治疗之前观察新鲜 VAR 在血栓 1160 附近的积聚。

[0052] 已经发现, 为了利用基于磷脂的 VAR 来实现有效的原位压力, 需要大致为 140kPa 至 250kPa 的声压。该较高的压力水平有助于凝块裂解和血管再通, 同时使有害的生物效应最小化。这些压力是在将超声波束直接聚焦在主要凝块 / 堵塞处的同时被施加的。以 1MHz 的大致为 140kPa (或更低) 的较低压力用于声学辐射力推动脉冲并且利用显著更低的微泡破坏速率诱导微血管再灌注。这些较低压力是在更宽泛地聚焦超声波束的同时被施加的, 如图 9 中所示。在这些水平以下的压力, 例如大约 50kPa, 是也可以激发微血管再灌注但以 1MHz 对朝向血栓推动微泡较不有效的压力。总体上, 不同大小的微泡不同地响应于各种压力, 并且较低的压力将毁坏较少的微泡, 而较高的压力将毁坏较多的微泡。

[0053] 尽管相对较低频率的超声对凝块裂解更为有效, 但是相对较高频率的超声对于生成较大的辐射力更为有效, 并且另外诱导较少的微泡破坏。因此, 相对较高频率的低强度、长超声脉冲群对于来自对侧换能器的非破坏性辐射力的有效生成而言是优选的。其他脉冲类型 (例如, 线性调频脉冲或幅度调制声脉冲群) 也可以用于产生对于推动不同大小的微泡有效的脉动性辐射力。

[0054] 根据在本文中的实施例, 本发明提供了一种超声声处理溶栓系统, 包括: 两个阵列换能器, 每个阵列换能器被声学耦合到对象的头部的相对两侧上的声学窗口; 以及发射控制器, 其被耦合为控制由所述两个阵列换能器对超声的发射, 并且能用于使得所述阵列换能器中的同侧的一个将高能量超声指引到堵塞的位点, 并且能用于使得所述阵列换能器中的对侧的一个将低能量超声指引到向所述堵塞的所述位点供应微泡的血管。所述对侧阵列换能器产生用于将微泡朝向所述堵塞推进的声学辐射力。所述发射控制器还能够适于由两个阵列换能器以时间交错的序列产生高能量超声发射和低能量超声发射。所述发射控制器还能够使得同侧阵列换能器产生被狭窄地聚焦在所述堵塞处的超声, 并且使得对侧阵列换能器产生被更为宽泛地聚焦在所述堵塞的所述位点以及周围血管处的超声。在一些实施例中, 同侧阵列换能器将来自头部的一侧的治疗波束指引到堵塞的位点, 并且对侧换能器对来自所述头部的另一侧的反向指引的声学辐射力进行指引。声学窗口还能够包括在头部的相对两侧上的太阳穴。发射控制器还能够使得阵列换能器中的一个在低能量超声发射的时期期间执行对堵塞的位点的超声成像。在一些实施例中, 发射控制器还适于使得同侧阵列换能器产生足以在堵塞的位点处引起惯性空化的高能量声波作用, 并且适于使得对侧阵列

换能器产生足以在堵塞的位点处引起稳态空化的低能量声波作用。在某些实施例中,所述发射控制器适于产生至少为 180kPa 的高压声波作用,以及不大于 140kPa 的低水平压力声波作用。

[0055] 本发明还提供了一种向血管堵塞的位点提供声处理溶栓的方法。所述方法能够包括:控制被声学耦合到头部的一侧的同侧阵列换能器以将高能量超声指引到堵塞的位点;并且控制被声学耦合到所述头部的另一侧的对侧阵列换能器以将低能量声学辐射力超声指引到所述堵塞的所述位点来激发微泡朝向所述堵塞的流动。能够以时间交错的序列提供高能量超声和低能量超声。在一些实施例中,控制同侧阵列换能器以将高能量超声指引到堵塞的位点能够包括产生至少能够引起稳态空化的超声压水平,并且控制对侧阵列换能器以将低能量超声指引到堵塞的位点能够包括产生不大于能够引起稳态空化的超声压水平的超声压水平。所述方法还能够包括控制同侧阵列换能器以在微泡补给间隔期间停止高能量超声的产生,其中,对侧阵列换能器在微泡补给间隔期间产生声学推进脉冲。在一些实施例中,所述方法能够包括控制阵列换能器中的一个以在微泡补给间隔期间执行对堵塞的位点的诊断成像。所述方法能够包括控制同侧阵列换能器在微泡补给间隔期间执行对堵塞的位点的诊断成像。在一些实施例中,高能量超声处于相对低的频率,并且低能量超声处于相对高的频率。

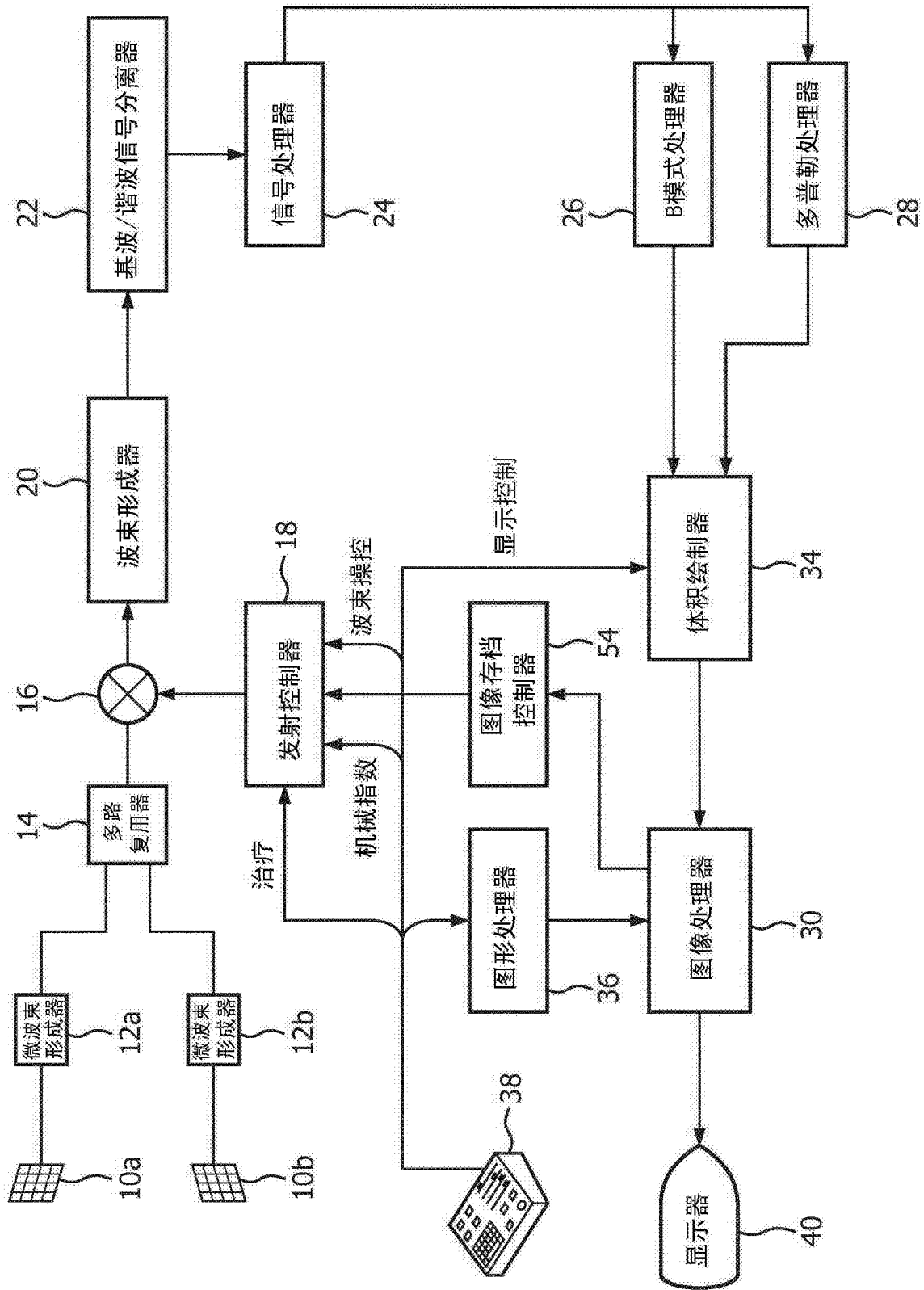


图 1

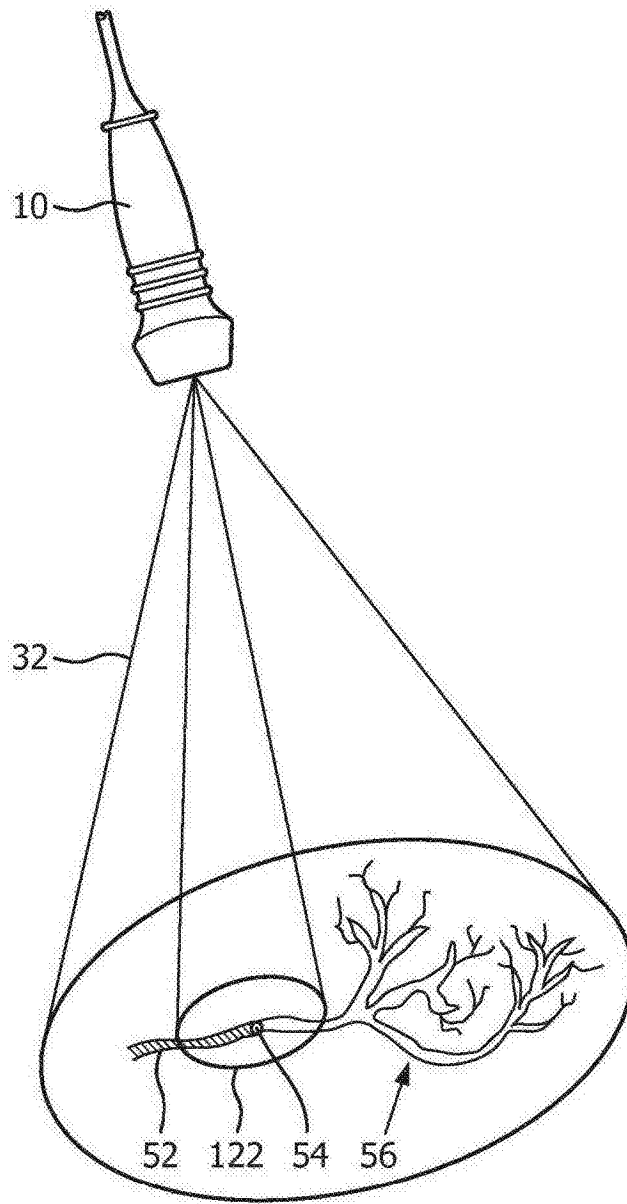


图 2

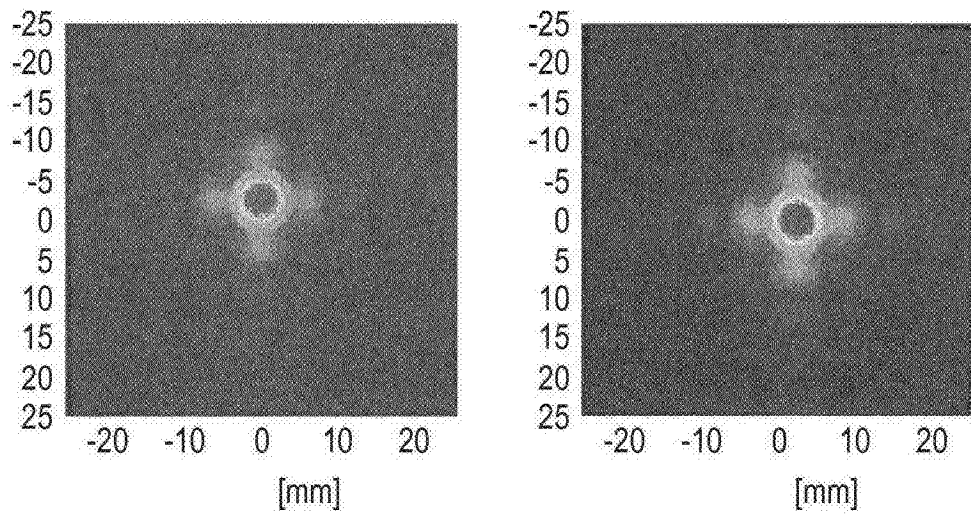


图 3a

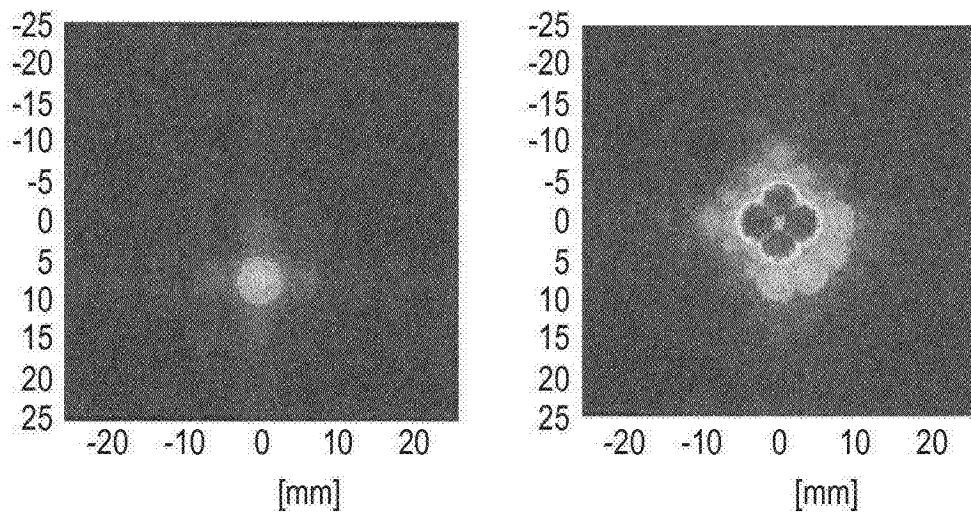


图 3b

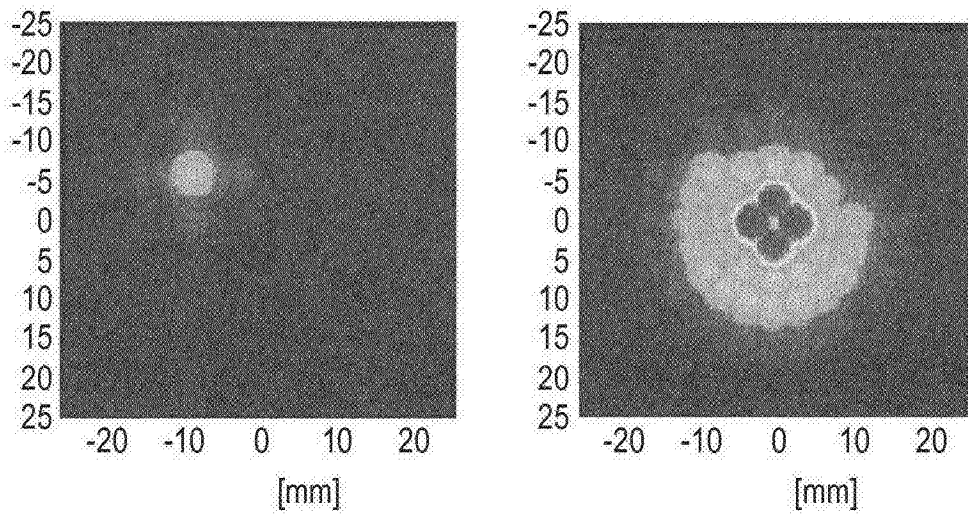


图 3c

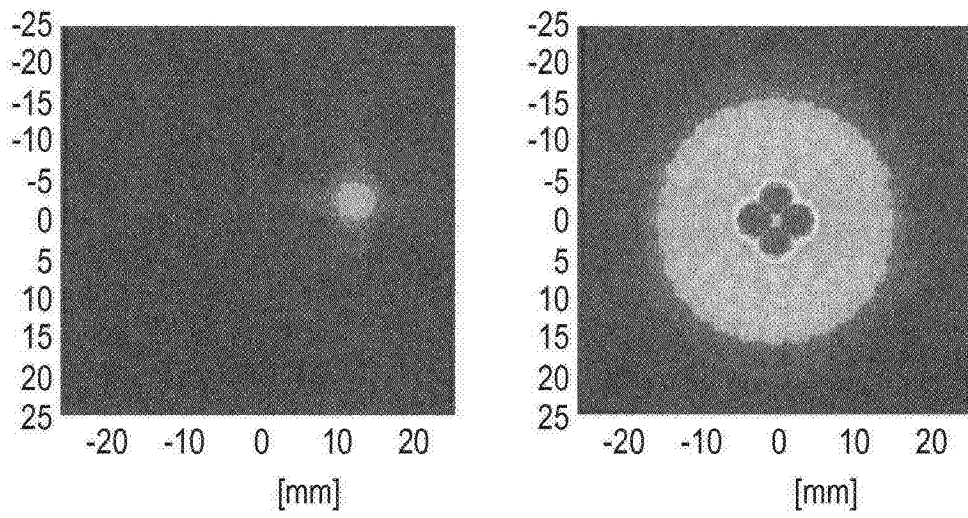


图 3d

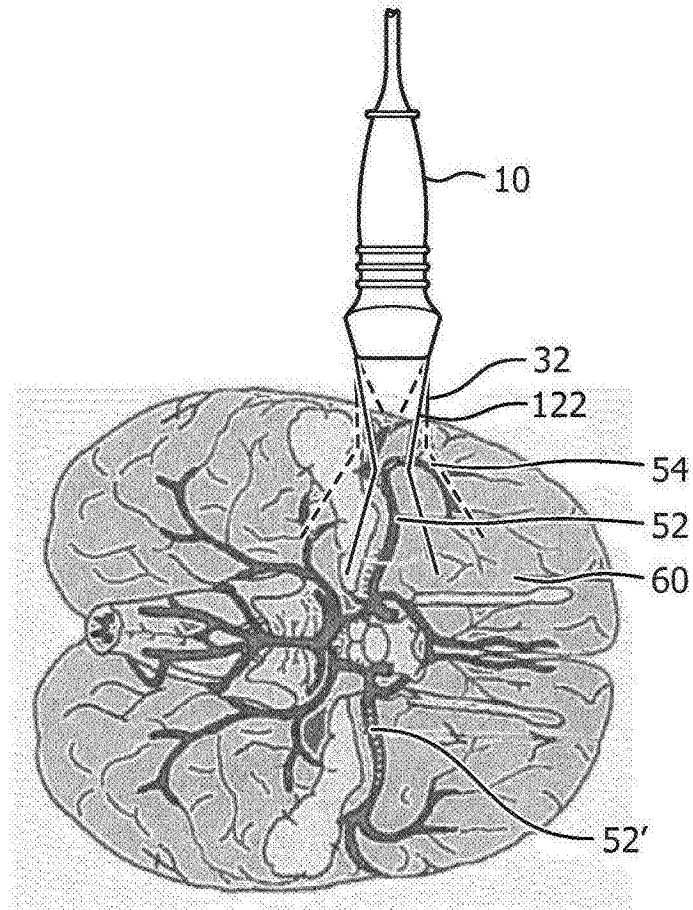


图 4

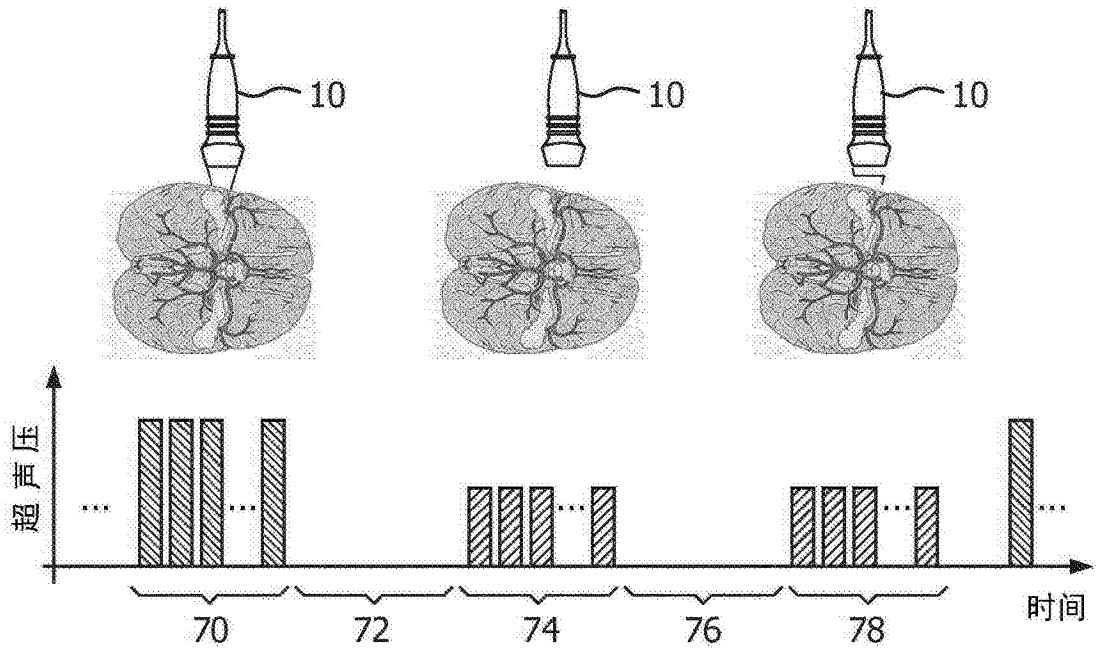


图 5a

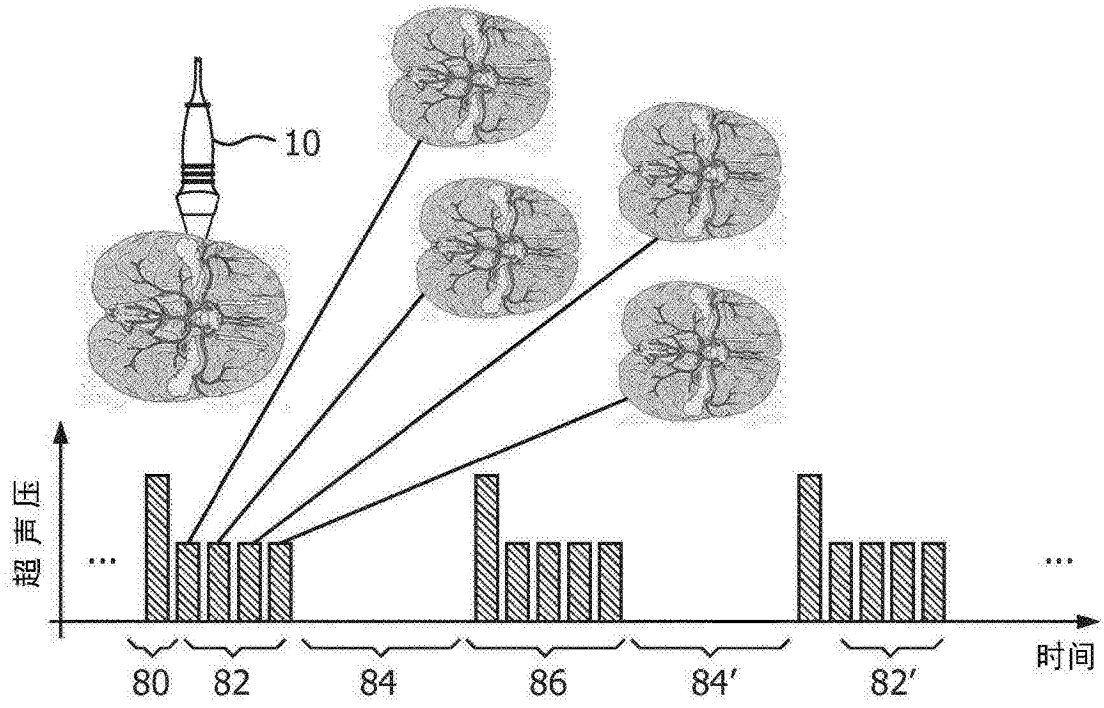


图 5b

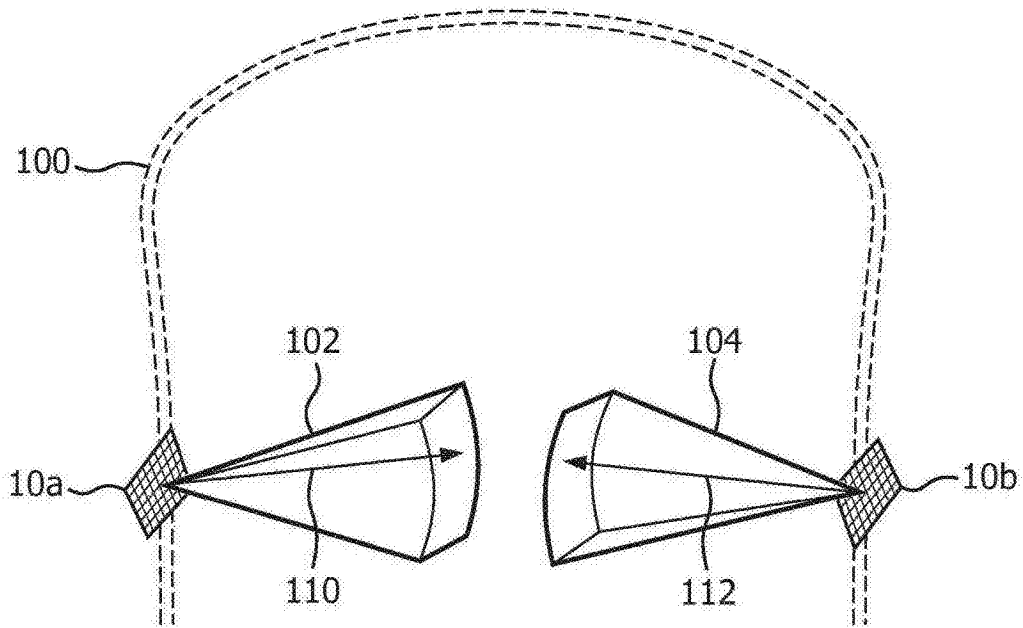


图 6

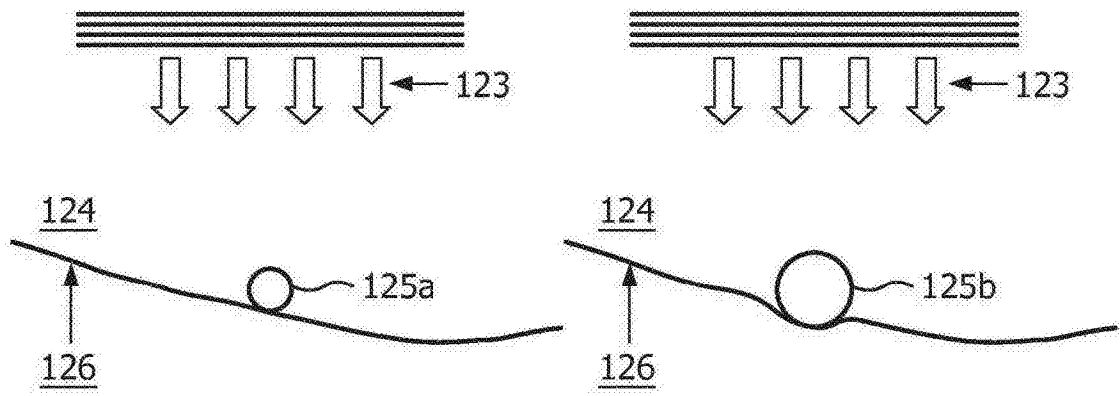


图 7

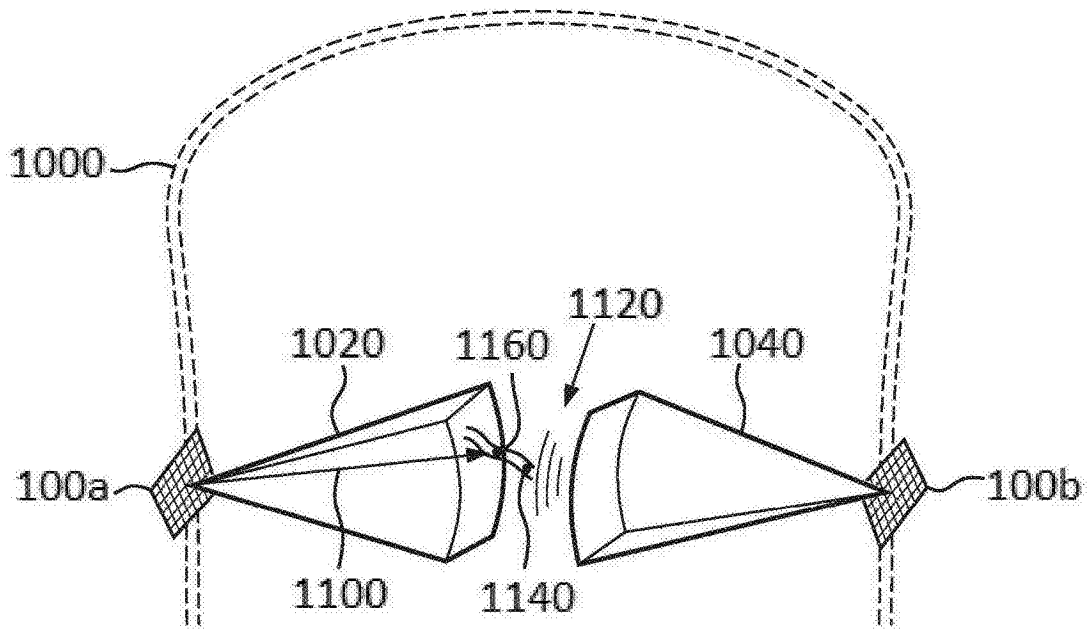


图 8

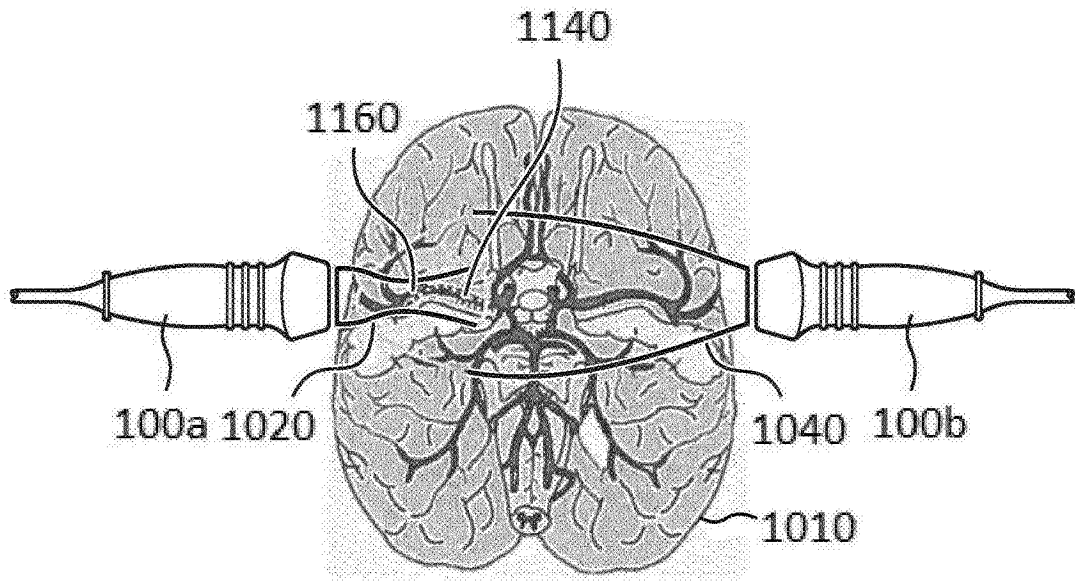


图 9

专利名称(译)	用于对缺血性中风的超声处置的设备和方法		
公开(公告)号	CN105407968A	公开(公告)日	2016-03-16
申请号	CN201480038085.0	申请日	2014-07-02
[标]申请(专利权)人(译)	博莱科瑞士股份公司 皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	博莱科瑞士股份公司 皇家飞利浦有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	博莱科瑞士股份公司 皇家飞利浦有限公司		
[标]发明人	JE鲍尔斯 R塞普 WT史 F特兰夸尔特 Y博伦 EJ M高德 E比赫尔 F严 M阿迪蒂 J MPR许韦林		
发明人	J·E·鲍尔斯 R·塞普 W·T·史 F·特兰夸尔特 Y·博伦 E·J·M·高德 E·比赫尔 F·严 M·阿迪蒂 J·M·P·R·许韦林		
IPC分类号	A61N7/00 A61B8/08 A61B17/22		
CPC分类号	A61B8/0833 A61B8/483 A61B8/5246 A61B17/22004 A61B2017/22008 A61N7/00 A61N2007/0039 A61N2007/0052 A61N2007/0078 A61N2007/0086 A61B2017/22007 A61N2007/0004		
代理人(译)	李光颖 王英		
优先权	2013182062 2013-08-28 EP 61/842402 2013-07-03 US 61/842404 2013-07-03 US		
其他公开文献	CN105407968B		
外部链接	Espacenet SIPO		
摘要(译)			

用于在中风治疗期间产生两种声压水平的声波作用的超声处理溶栓系统，所述两种声压水平的声波作用为：被指引到其中存在微泡的血液凝块的位点以用于诱导微泡介导的血液凝块裂解的中/高声压声波作用，以及被指引到包围其中存在微泡的所述血液凝块的所述位点的区域以用于激发周围组织的微血管再灌注的低声学声波作用。所述系统同时地产生在堵塞的位点处的血液凝块裂解并且激发对受所述堵塞影响的组织的再灌注。

