



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104994903 B

(45)授权公告日 2017. 11. 21

(21)申请号 201380056534.X

(22)申请日 2013.09.05

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104994903 A

(43)申请公布日 2015.10.21

(30)优先权数据

1308579.0 2013.05.13 GB

61/697,013 2012.09.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.04.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/068408 2013.09.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/037466 EN 2014.03.13

(73)专利权人 海浪科技有限公司

地址 挪威特隆赫姆

(72)发明人 比约恩·A·J·安杰尔森

(74)专利代理机构 北京市磐华律师事务所

11336

代理人 董巍 谢构

(51)Int.Cl.

A61M 37/00(2006.01)

A61B 8/00(2006.01)

A61N 7/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2003/0204141 A1,2003.10.30,

CN 1487845 A,2004.04.07,

WO 2005/020918 A2,2005.03.10,

WO 2013/140175 A1,2013.09.26,

WO 2008/157422 A1,2008.12.24,

审查员 李玉菲

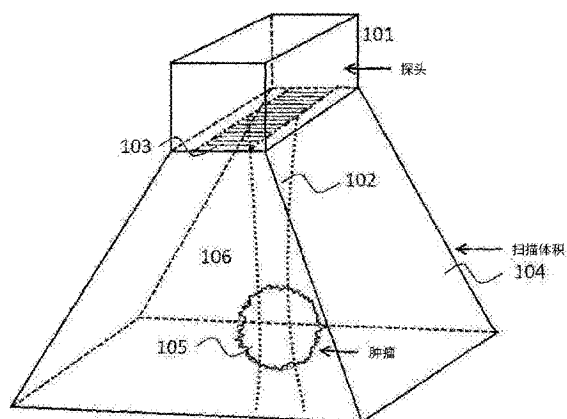
权利要求书2页 说明书17页 附图7页

(54)发明名称

用于超声介导药物递送的仪器和方法

(57)摘要

用于将药物超声波介导递送到病变组织的方法和仪器。使用具有一定频率的超声束并将其聚焦的所述装置提供作用于药物和周围流体上的超声波辐射力,其产生药物的对流并补偿所缺乏的压力梯度。为了操纵封装的药物并且还刺激药物传输透过如细胞膜或血脑屏障的生物膜,所述装置使用具有高机械指数的低频波束。装置额外的对组织的超声波加热的使用,以便增加血流量和操作温度敏感性的粒子。



1. 适用于在病变组织的区域内超声介导传输治疗剂的仪器,其包括:

-用于发射至少一个以下称为URF波束的超声辐射力波束的发射器,以便使声穿透至少组织区域,其中用于扫描透过组织区域的波束的扫描速率、所述URF波束的发射焦点、发射孔径以及发射频率中的至少一个是可选择的;以及

-处理器,其配置成基于要被声穿透的组织类型的指示以及基于深度范围的指示来计算用于所述至少一个URF波束的以下发射参数中的至少一个,以便实质上最大化施加到所述组织区域的超声辐射力,其中超声波强度和消光强度将在所述深度范围内增加:

i) 将要使用的URF波束发射焦点的数目;

ii) 适于所述URF波束发射焦点的URF波束发射孔径或适于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射孔径;

iii) 适于URF波束发射焦点的URF波束发射频率或适于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射频率;以及

iv) 适于URF波束发射焦点的URF波束发射压力或适于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射压力;

-用适于所述URF波束发射参数或所计算出的发射参数来设置所述发射器的设置装置。

2. 根据权利要求1所述的仪器,其中所述发射器包括装置,所述装置用于利用来自多个方向的URF波束以按顺序进行和同时进行中的至少一种方式来使声穿透组织的至少一个区域。

3. 根据权利要求1或2所述的仪器,其中:

所述发射器适用于在小于所述URF波束频率1/5的频率和大于0.5的以下称为MI的机械指数下、以与所述URF波束按顺序或同时进行的方式发射波束。

4. 根据权利要求1或2所述的仪器,其中:

-所述发射器用于以与所述URF波束同时或按顺序的方式发射以下称为UH波束的超声加热波束,以便使用至少一个UH波束对组织进行治疗性加热,其中用于扫描透过组织区域的波束的扫描速率、所述UH波束的发射焦点、发射孔径以及发射频率中的至少一个是可选择的;以及

-所述处理器配置成基于组织将被加热的深度范围的指示来计算用于所述UH波束的以下发射参数中的至少一个:

i) 将要使用的UH波束的发射焦点的数目;

ii) 适于一个或多个UH波束发射焦点的各自的深度;

iii) 适于UH波束发射焦点的UH波束发射孔径或适于多于一个的UH波束发射焦点的每一个的各自的UH波束发射孔径;

iv) 适于UH波束发射焦点的UH波束发射频率或适于多于一个的UH波束发射焦点的各自的UH波束发射频率;

v) 适于每个发射焦点的UH波束发射压力;以及

vi) UH波束扫描区域;

vii) UH波束扫描速率;

-所述设置装置配置成用所述计算的发射参数或适于所述UH波束的发射参数来设置所述发射器。

5. 根据权利要求1或2所述的仪器,其中所述处理器配置成基于所存储的数据计算至少一个发射参数,所述数据对存储于所述处理器内的发射参数中的至少一个的深度依赖性进行编码。

6. 根据权利要求1或2所述的仪器,其中所述处理器配置成使至少一个发射参数的计算基于组织内的波传播的模拟。

7. 根据权利要求1或2所述的仪器,所述仪器还包括用于产生所述病变组织的图像的装置和用于在所述图像中确定病变组织区域的装置,其中所述处理器配置成将所述病变组织的限定位置用作输入。

8. 根据权利要求7所述的仪器,所述仪器还包括用于在声穿透期间对组织中的空化成像的装置,所述仪器还配置成增加机械指数以便增加空化,和/或降低所述机械指数以便降低空化。

9. 根据权利要求4所述的仪器,所述仪器还包括用于在声穿透期间对所述组织中的温度成像的装置,所述仪器还配置成基于声穿透组织的温度图像来选择UH波束发射参数,以便获得接近于或不超过所限定温度的组织温度。

10. 根据权利要求1或2所述的仪器,其中所述处理器包括配置成在计划治疗扫描的顺序中支持仪器操作人员的装置,所述治疗扫描由下述的至少一个构成:

i) URF波束扫描;以及

ii) 高机械指数波束扫描;以及

iii) UH波束扫描;

所述三种扫描以i) 按顺序;以及ii) 同时;以及iii) 以按顺序和同时的组合中的一种以自由选择的顺序来设置;以及

所述设置装置包括将所述仪器设置成所述计划顺序的治疗扫描来执行的装置。

11. 根据权利要求5所述的仪器,其中至少一个发射参数的所述计算以计算机从实验数据获知的内容为基础。

12. 根据权利要求6所述的仪器,其中至少一个发射参数的所述计算以计算机从实验数据获知的内容为基础。

用于超声介导药物递送的仪器和方法

技术领域

[0001] 实施例涉及超声仪器和操作超声仪器的方法,并且具体涉及在使用中可将化疗药物介导递送到病变组织(诸如癌肿瘤)细胞的超声仪器以及操作这种器械的方法。

背景技术

[0002] 治疗剂

[0003] 癌症化疗药物通常通过血液给药。药物透过毛细血管壁并通过肿瘤间质(细胞间的外部毛细血管空间)传输到癌细胞。然而,具有小分子的药物也透过正常组织中的毛细血管壁,从而也对正常组织产生某些损害。

[0004] 由于恶性肿瘤的侵袭性生长,肿瘤的毛细管具有不完善的壁。许多研究小组正致力于将药物包装到纳米尺寸的粒子(直径~100纳米)中,所述粒子透过肿瘤不完善的毛细血管壁,但不透过正常组织的毛细血管壁,从而保护正常组织免受药物影响。药物通过壳体封装在纳米粒子中,或分散于整个纳米粒子中。对于具有大分子的药物也有改进,其中每个分子的尺寸为大于10纳米,这具有如纳米粒子的用于透过肿瘤和正常组织中的毛细管壁的性能。大分子药物的示例可见于现代基因疗法中,用于治疗癌症和其它疾病,诸如心力衰竭中肌肉细胞功能障碍,以及神经退行性疾病。

[0005] 具有以分子形式容纳药物的壳体或由包含药物的纳米粒子所形成的壳体的微泡(直径~3微米)有了进一步的改进。这些微泡非常强烈地非线性的散射超声波,从而提高将由微泡所散射的信号从由组织所散射的信号分离。用于实现这种分离的几种已知方法是已知的。这样的方法的灵敏度可以是这样的,以至于在肿瘤毛细血管内的单个微泡可被检测到。微泡的受控超声破碎可用于以分子形式释放药物或作为可透过毛细血管壁进入到肿瘤组织间质内的几千个包含药物的纳米粒子来释放药物。

[0006] 在药物递送系统中有进一步的改进,其中药物以微液滴(直径~3微米)分散。超声波加热(UH)用于使得微液滴蒸发,以可透过毛细血管壁 的分子或纳米粒子的形式释放药物。包含材料的纳米液滴(直径~100纳米)设计成泄漏到组织间质内,在所述材料中超声可用于刺激从流体或固体到气体的相变。超声波刺激的相变则在间质中产生气体微泡(直径~3微米),所述气体微泡可由超声波作为造影剂来检测,并且还可用于在癌细胞细胞膜内产生孔(被称为瞬间声孔效应(sonoportation)),以便改善大分子或粒子传输到癌细胞内。

[0007] 在下文中,术语“治疗剂”用于指代任何尺寸的分子形式的药物,以及封装于或分散于纳米粒子内的药物,以及与其它方式(诸如放射治疗)结合使用的药物。

[0008] 抑制将药物运转到病变细胞

[0009] 不完善的肿瘤毛细血管壁产生从毛细血管到肿瘤间质内的流体的过量泄漏,并且与肿瘤中的不完善淋巴引流相结合,肿瘤间质流体相比于正常组织具有增加的压力。这赋予从肿瘤毛细血管和整个肿瘤间质流体中的非常低的压力梯度,降低压力梯度迫使进入以及在间质内治疗剂的对流。在这种情况下主要通过扩散来提供用于传输治疗剂的驱动力,扩散是由药剂的空间浓度梯度驱动的缓慢过程。对于各种治疗而言,生物膜,诸如细胞壁和

血脑屏障通常抑制以大分子或纳米粒子形式的药物和基因的传输。

[0010] 我们也将使用术语病变组织来描述可根据本发明的治疗是有用的组织,例如癌肿瘤,心脏衰竭中肌肉细胞的功能障碍,和神经退行性疾病。

发明内容

[0011] 提出本发明实施例的概述。概述仅是为了说明的目的,而决不代表对本发明的限制,本发明在其最广泛的方面由所附的权利要求书限定。

[0012] 公开了器械和相关联的操作方法,其基于可涉及病变组织的位置和类型、周围组织的类型、以及治疗类型的输入来确定超声束的频率、强度、聚焦、机械变化指数或扫描模式或速率的一个或多个中的适当变化,当应用于治疗剂给药的患者时,对于与治疗剂递送到癌细胞和其它病变细胞的改进相关的三个独立功能的一个或多个,实施例使得能够利用超声波。

[0013] 1. 根据本发明的一方面,提供适用于在病变组织的区域内超声波介导传输治疗剂的仪器。这种仪器包括用于发射至少一个超声辐射力波束(以下称为URF波束)的发射器,以便声穿透至少一个组织区域。可以通过仪器选择用于扫描透过组织区域的波束的扫描速率、URF波束的发射焦点、发射孔径以及发射频率中的至少一个。所述器械还包括处理器,其配置成基于要被声穿透的一种组织类型或多种组织类型的指示以及深度范围的指示来计算用于所述至少一个URF波束的以下发射参数中的至少一个,其中超声波强度和减小强度将在深度范围内增加,所述发射参数为:

[0014] i) 要使用的URF波束的发射焦点的数目;

[0015] ii) 用于一个或多个URF波束发射焦点的相应深度;

[0016] iii) 用于URF波束发射焦点的URF波束发射孔径或用于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射孔径;

[0017] iv) 用于URF波束发射焦点的URF波束发射频率或用于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射频率;

[0018] v) 用于URF波束发射焦点的URF波束发射压力或用于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射压力;

[0019] vi) URF波束扫描区域;以及

[0020] vii) URF波束扫描速率。

[0021] 该器械还包括用对于URF波束的所选定的一个发射参数或多个发射参数来设置发射器的设置装置。

[0022] 发射器和扫描装置可包括用于利用来自多个方向的URF波束以按顺序和同时中的至少一种装置来声穿透组织的至少一个区域。

[0023] 用于计算至少一个发射参数的装置配置成将其计算基于所存储的数据,所述数据为发射参数中的至少一个的深度依赖编码。该数据可存储于仪器的处理器或其它地方内。计算例如可基于波在组织内传播的模拟,例如如在附录中所述那样,或基于从这种模拟获得的数据。选择性地或另外地,在计算中所依赖的数据可基于确定至少一个发射参数中的一个或多个的深度依赖的实验。该器械可进一步配置成通过从治疗结果所获知的结果来改变和调整计算中所依赖的数据,以进一步改善其确定所述发射参数的能力。该器械例如可

存储用于声穿透患者的参数,并且一旦治疗效果可由医生来确定则进一步提供用于接收与所述治疗效果相关的输入的装置。然后器械可基于这种新接收的数据来改变和调整其所提出的发射参数的方式。

[0024] 从这样数据获知计算机实施方法是已知的,并且例如可以包括神经网络。

[0025] 通过选择一个频率以便将来病变组织内部的入射波束的超声波强度和消光(extinction)强度(散射和热吸收的总和)基本上最大化(在给定的 实践约束下由于对组织参数、可用发射功率和超声波换能器带宽有限的知识),人们可基本上将作用于小体积元件上的超声波辐射力(URF)最大化,其可用于增加治疗剂从病变组织的毛细血管深入到病变组织的间质内的对流,并且透过生物膜,诸如毛细管壁,细胞壁,和血脑屏障。在病变组织内的焦点深度的URF的频率依赖性模拟对于查找用于URF基本最大值的频率是有用的,所述频率依赖性模拟例如根据方程(A11)和在附录中所述以及在处理器中的SW内实施并在图6a中例示的方法。因为患病和周围组织的实际声学参数一般不能准确地已知,因此参照在此得到的基本最大值。在实践情况下,另一个限制因素是可用的超声波换能器阵列的带宽,以及模拟会需要将这样的可用带宽考虑在内,或者布置成选择用于声穿透的US频率的超声波设备可基于如由可用带宽所限制的模拟结果来这样做。用于实现高URF的典型频率为在适于~20-120毫米深度范围内的~3-12兆赫的范围内。

[0026] 2. 增加超声波机械指数(以下称为MI)的更低频率超声波波束对于具有封装或分散药物的粒子破碎是有用的,以便将活性药物分子释放在病变组织内,并且还刺激粒子传输透过生物膜(诸如细胞壁或血脑屏障)。高MI的频率小于URF波束频率的1/5,典型地为~0.2-0.6兆赫,以及大于0.5的MI,典型地大于2。适于在点1和3下的超声波辐射力(URF)或超声波加热(UH)的较高频率产生具有低的粒子破坏性的低MI(参见方程(6)和图2)。

[0027] 在一个实施例中,发射器适于以与高URF波束按顺序或同时的发射高MI的波束。

[0028] 3. 选择使区域超声束的基本上最大热吸收的频率,人们可以使用超声波来对组织进行治疗性加热,例如以便增加到病变组织的血流量,增加流动到病变组织的治疗剂和氧气的流量,引导病变组织的热破坏,还有以便操纵热敏性粒子。在病变组织的焦点深度处的UH的频率依赖模拟对于查找适于UH基本最大值的频率是有用的,所述频率依赖模拟例如根据方程(A13)和在附录中所述以及在处理器中的SW内实施并在图6b中示例的方法。因为患病和周围组织的实际声学参数一般不能准确地已知,同样再次参照基本最大值。在实践中进一步的限制再次是可用的超声波换能器阵列的带宽,以及当基于模拟结果进行选择时也可将其考虑在内。对于最大加热的有用的超声波频率为高/最大URF的频率的~1/5-1/3。

[0029] 在一个实施例中,发射器配置成与所述URF波束同时或按顺序发射超声波加热(以下称为UH)波束,以便使用至少一个UH波束对组织进行治疗性加热,其中可以选择用于扫描透过组织区域的波束的扫描速率、所述UH波束的发射焦点、发射孔径以及发射频率中的至少一个。在所述实施例中,处理器配置成基于组织在其内将被加热的深度范围的指示来计算适于所述UH波束的以下发射参数中的至少一个:

[0030] i) 使用的UH波束的发射焦点数目;

[0031] ii) 对于一个或多个UH波束发射焦点的相应深度;

[0032] iii) 对于UH波束发射焦点的UH波束发射孔径或对于多于一个的UH波束发射焦点的每一个的各自的UH波束发射孔径;

[0033] iv) 对于UH波束发射焦点的UH波束发射频率或对于多于一个的UH波束发射焦点的每一个的各自的UH波束发射频率;

[0034] v) 对于每个发射焦点的UH波束发射压力;

[0035] vi) UH波束扫描区域;

[0036] vii) UH波束扫描速率。

[0037] 该实施例的仪器还包括用对于所述UH波束的所计算出的一个发射参数或多个发射参数来设置发射器的设置装置。

[0038] 所述处理器还可配置成计算至少一个URF波束的发射参数,以便基本上避免由URF波束产生治疗性(加热)热疗。这可通过波在组织中传播的模拟来实现,其中模拟例如根据在附录中所述的方法并在处理器中的SW内实施,其中方程(A13)给出在组织中的给定深度处递送的热能。为了避免治疗性的热疗,限制发射幅度,使得递送热量低于从实验所确定的极限值。

[0039] 在一个实施例中,上述功能1与上面论述的功能2和3之一或两者按顺序使用。这些功能可以自由选择顺序使用。选择性地或另外地,功能1可与功能2和/或功能3同时使用,例如用于改进将治疗剂递送到病变细胞。上述仪器的任何处理器可进一步配置成在计划治疗扫描的顺序过程中给器械操作人员提供支持。治疗波束扫描可由URF波束扫描、高MI波束扫描以及UH波束扫描中的一个、两个或全部三个构成。不同的扫描可以可自由选择的顺序来设置以便顺序、同时执行,或顺序和同时波束应用的组合来执行。所述设置装置配置成设置仪器以实施治疗扫描的计划顺序。

[0040] 该器械可进一步包括用于产生所述病变组织图像的装置和用于在图像中确定病变组织区域的装置,在这种情况下用于计算所述发射参数的装置可配置成用所述病变组织的限定位置作为输入。可利用所获取的图像来引导超声波波束的方向和焦点。该器械可进一步配置成基于所获取的空化图像来增加MI,增加空化,和/或降低MI以便降低空化,和/或调节MI以便获得接近于所选定水平的空化水平,和/或基于声穿透组织的温度图像来选择UH波束发射参数,以便获得接近于或不超过所需/预定温度的组织温度。可以使用几种成像模式,诸如超声波成像,光声成像,磁共振成像,X射线成像,核成像和光学成像。所述实施例还利用适于成像模式的造影剂,以便改善从所述图像的信息提取。也可使用成像造影剂。所获取的图像可以是3D图像,以允许将被声穿透的组织的全部量化/画出轮廓。

[0041] 根据本发明的另一方面,提供在生物组织内超声波介导传输治疗剂的方法。该方法包括:计算将要被声穿透的给定深度范围、与至少一个超声波辐射力波束(以下称为URF波束)一起使用的以下发射参数中的至少一个:

[0042] i) 要使用的URF波束的发射焦点数目;

[0043] ii) 对于一个或多个URF波束发射焦点的各自的深度;

[0044] iii) 对于URF波束发射焦点的URF波束发射孔径或对于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射孔径;

[0045] iiv) 对于URF波束发射焦点的URF波束发射频率或对于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射频率;

[0046] v) 对于URF波束发射焦点的URF波束发射压力或对于多于一个的URF波束发射焦点的每一个的各自的URF波束发射压力;

[0047] vi) URF波束扫描区域;以及

[0048] vii) URF波束扫描速率。

[0049] 该方法还包括利用所述计算出的发射参数发射至少一个URF波束。

[0050] 超声波波束能够从具有强聚焦的宽孔径发射,以便在波束聚焦区域内实现高辐射力。焦点区域扫描透过所述病变组织。

[0051] 沿着至少一个波束方向可按顺序实施多焦点区域,以便使用焦点区域覆盖病变组织。

[0052] 至少一个URF波束可进行扫描,以便使用在多个方向上的URF波束以按顺序和同时中的至少一种对组织区域进行声穿透。

[0053] 可以选择所述至少一个URF波束的发射参数,以便基本上避免由URF波束产生治疗性的热疗和/或使得URF波束还产生病变组织区域的治疗性热疗。治疗性热疗如果产生则可用于加热热敏感性粒子以便将治疗剂释放到病变组织内或在病变组织内产生气泡的一者或两者。

[0054] 在具有低于URF波束频率 $\sim 1/5$ 、通常为 $\sim 0.2-0.6$ 兆赫量级的频率的高MI波束可进一步提交具有所述URF波束按顺序和同时中的一种。所述至少一个高MI波束可用可选择的MI波束扫描区域和MI扫描速率扫描透过病变组织的所述区域。

附图说明

[0055] 图1示出病变组织例如肿瘤的三维超声波成像的示例,以引导用于将药物介导递送到病变细胞的治疗超声波波束的传送。

[0056] 图2示出作为超声波机械指数MI的函数的药物释放百分比,所述药物通过在0.3和1兆赫的超声的声穿透从封装纳米粒子释放。

[0057] 图3是根据一个实施例的仪器的示例性框图。

[0058] 图4a-4b示出换能器阵列布置的示例,以便从不同的方向扫描超声束。

[0059] 图5示出仪器用于成像、超声治疗扫描计划和执行病变组织的超声介导治疗的典型用途的流程图。

[0060] 图6是通过波在组织中以非线性弹性传播模拟所得到的在a) 中在22毫米的焦点深度下随超声波辐射力的频率变化和在b) 中在22毫米的焦点深度下对组织超声加热的典型实例。

[0061] 图7是通过波在组织中以非线性弹性传播模拟所得到的在a) 中在11兆赫下随超声波辐射力的深度变化和在b) 中在4兆赫下对组织超声波加热的典型实例。

具体实施方式

[0062] 根据本发明的方法和仪器的示例实施例在下文介绍。该描述仅用于说明的目的,并且决不代表对本发明的限制,本发明在其最广泛的方面由所附的权利要求书限定。

[0063] 用于传输治疗剂的超声辐射力(URF)

[0064] 在对超声波散射和吸收的一者或两者的介质中传播的超声束将辐射力施加到散射体和介质上。辐射力在入射波的方向上并且由于波强度的散射和吸收与从体积的入射波的强度的消光成比例。实施例提供用于调节超声孔径、焦点和频率的方法,因此在使用时其

可应用URF来增加治疗剂从病变组织的毛细血管深入到组织间质并且还通过像毛细血管壁、细胞壁和血脑屏障的生物膜的传输。

[0065] 超声散射和吸收由在体积内的微粒和分子所产生,并且人们可以认为 URF如同作用于独立的粒子或分子上。然而,当粒子或分子比适于分析系统中传输动力学的超声波波长和尺寸规模要小得多时,将超声介质认为是连续体是有用的。介质的小体积 ΔV 则由于散射和吸收超声强度的在体积中的多种分子和粒子而产生入射超声强度的消光。由于治疗剂通常溶解于流体中,小体积上的URF具有与压力梯度相似的效果,并产生流体和治疗剂的对流。入射强度的散射和吸收的组合将深度与消光截面(extinction cross section) $\sigma_e(\omega)$ 限定为:

$$dI(\omega) = -\sigma_e(\omega) I(\omega) ds$$

[0066]

(1)

$$\sigma_e(\omega) = \sigma_a(\omega) + \sigma_s(\omega)$$

[0067] 其中 $\omega = 2\pi f$ 是入射波的角频率分量, $I(\omega)$ 是入射到体积元上的超声强度的频率分布, ds 是沿着波束方向的无穷小的传播距离, $\sigma_s(\omega)$ 是散射截面以及 $\sigma_a(\omega)$ 是体积元上的吸收截面。强度与超声波压力的平方成正比。我们可以将在入射波方向上的体积元上的URF, ΔF 表达为:

$$[0068] \quad \Delta F(\omega) = \frac{\sigma_e(\omega) I(\omega)}{c} \Delta V$$

(2)

[0069] 如上所述,URF具有与压力梯度相似的效果,因为其促使含有治疗剂的粒子和流体的对流。因此URF可用于改善治疗剂从病变组织的毛细血管深入到组织间质内并且还透过生物膜并进入患病细胞内的传输。

[0070] 在流体流中的粒子具有朝向在流体速度上最低梯度的区域移动的倾向。因此纳米粒子或大药物分子具有朝向毛细血管中心区域移动的倾向,其中所述血流速度轮廓的梯度是小的。横向于毛细血管方向的URF将因此除了增加将治疗剂更深地进入到间质内的传输之外还增加将治疗剂从血液透过毛细管壁进入到间质内的传输。病变组织(尤其是肿瘤组织)的毛细血管混乱的排列成接近于在所有方向上的均匀方向分布。为了使得毛细管方向在所有方向上均匀分布并在单一方向上辐射超声束,URF将有效地改善将治疗剂从毛细血管对于~60%的毛细管而言中传输出来。然而,其可有用于在几个方向上将超声束辐射进入到病变组织内以增加该百分比。为了允许增加将治疗剂从血液透过毛细血管壁进入到间质内的传输,当根据一个实施例的仪器在患者上使用时,这些实施例还允许调节超声仪器和探头,以便按顺序或同时产生具有不同方向的超声束。

[0071] 适于URF的最佳频率和焦点

[0072] 治疗剂粒子和分子相比于实际超声束宽度是小的,并且被发现在具有相当低粘度的流体中。在该流体中在波束宽度上的横向速度耦合是低的。从公式(2)我们看出URF与超声束到体积元 ΔV 上的入射强度成正比。因此,为了将在病变组织内的感兴趣区域中的URF最大化,人们应当将超声强度最大化,这是通过将URF波束聚焦在该区域内并选择将在波束焦点内的强度消光基本上最大化的超声波频率而实现的。

[0073] 波束的轴上强度 I 由于针对线性波传播的强度消光而衰减为:

$$[0074] \quad I(z, \omega) = I_0(z, \omega) \exp \left\{ - \int_0^z ds \sigma_e(\omega, s) \right\} \quad (3)$$

[0075] 其中 $I_0(z, \omega)$ 是在材料中没有散射和吸收的情况下超声束在深度 z 处的轴上强度。指数项代表由于强度随深度消光的波束衰减, 以及由于当 $\sigma_e > 0$ 时以及随着频率的增加, 该项意味着对于最大强度的频率随深度增加而下降。

[0076] 在深度 Z_f 下在焦点内在没有消光的情况下的强度 $I_0(z_f, \omega)$ 为:

$$[0077] \quad I(z_f, \omega) = I_0(0) \left(\frac{A_t}{\lambda z_f} \right)^2 = I_0(0) \frac{A_t}{\lambda^2 F N_a F N_e} \quad (4)$$

[0078] 其中 $I_0(0)$ 是在发射孔径表面上的平均强度, A_t 是发射孔径的面积, 以及 λ 是声波的长度。对于矩形的发射孔径而言, 这经常被使用, 我们具有 $A_t = D_a D_e$, 其中 D_a 是孔径的方位宽度以及 D_e 是孔径的高度宽度。 $F N_a = z_f / D$ 和 $F N_e = z_f / D$ 分别是方位和高度的 f 数。我们注意到, 在没有散射和吸收的情况下, 即 $\sigma_e = 0$, 以及线性声学领域, 焦点强度 $I_0(z_f, \omega)$ 为 A_t^2 以及 $1 / F N_a$ 和 $1 / F N_e$ 。由于衍射, 我们在完全均质材料中具有 $I_0(z_f, \omega) \sim \lambda^{-2} \sim \omega^2$ 。在实际的异质材料中, 我们具有声波前像差, 其降低焦点强度随频率的这种衍射增加。在附录中示出如何校正波前像差对焦点强度的降低作用。

[0079] 在线性声学领域内将方程 (2) 的辐射力给出为:

$$[0080] \quad \Delta F(z, \omega) = \frac{\Delta V}{c} I_0(z, \omega) \sigma_e(\omega, z) \exp \left\{ - \int_0^z ds \sigma_e(\omega, s) \right\}$$

[0081] 在线性声学领域内, URF 的最大化意味着该方程的最大化, 以及 1^{st} 接近病变组织区域中 URF 的最大值, 并且通过将波束焦点设置于该区域中间并找到对于焦点深度 Z_f 最大化方程 (5) 的频率而发现处于线性声学的领域内。我们从方程 (4) 的中间项注意到焦点 URF 与 A_t 成正比, 而与 $F N_a$ 和 $F N_e$ 成反比。方程 (4) 的最后一项表明焦点的 URF 与 A_t 成正比, 而与 $F N_a$ 和 $F N_e$ 成反比。因此这些都是孔径参数, 我们可以通过所述参数进行操控以便将区域中的 URF 最大化。

[0082] 对于吸收横截面而言, 人们通过实验找到 $\sigma_a \sim \omega^b$, 其中对于软组织中的医疗超声波频率而言通常 $b \sim 1-1.5$, 其中在大多数情况下 $b \approx 1$, 以及吸收 $\sim 0.5 \text{ dB/cmMHz}$ 。散射截面取决于相对于超声波长的粒度分布。散射截面 $\sigma_s \sim \omega^a$, 其中 $a < 4$ 是针对医疗超声波频率和在软组织中发现的粒子尺寸的适当近似, 其中散射吸收截面通常为吸收截面的 ~ 0.1 。

[0083] 在实际情况下, 前进波振荡由于非线性组织弹性而非线性失真, 从而产生非线性波的传播。人们对于具有非线性波传播的波强度没有确切的公式, 并需要计算机模拟来确定波束强度, 例如在附录中所描述的那样。模拟参数由肿瘤组织类型确定, 例如由实验和经验获得的, 并存储于仪器处理器存储器内。振荡失真在组织中产生所传输的频率分量 ω 的更高谐波分量。由于 $\sigma_e(\omega)$ 伴随频率增加, 非线性失真使得通过波传播的线性分析给出的上述 URF 增加, 增加特别是在高强度聚焦区域内的谐波分量和强度消光。为了在病变组织内获得高的 URF, 根据实施例的仪器可使用宽的发射孔径, 其在被治疗的病变组织内具有很强的聚焦强度, 即低 f 数, 以便在赋予高强度的焦点区域内获得波振荡的高非线性失真和在焦点区域内的高 URF。

[0084] 为了选择在焦点区域内产生高 URF 的超声波辐射孔径和频率, 使用具有非线性组

织弹性并具有选定的组织参数的超声波传播的模拟,例如如在附录中所提出的那样。这种模拟将偏离于组织中的实际情况,因为普遍不能精确地获知在将要被辐射的组织中的材料参数,并且由于材料异质性产生聚焦波前像差,其对波束进行散焦,以便对于高频率而言, I_0 的频率变化从 $\sim \omega^2$ 的变化减小。然而,这种性质的模拟可针对组织中所产生的基本最大URF提供频率的感兴趣的准确估计值。如附录中所示,人们也可校正波前像差对焦点强度的影响。

[0085] 图6a示出作为发射脉冲中心频率的函数的焦点URF的模拟。所使用的模拟方法在附录中有所描述,其中在方程(A11)中的 $r=r_t$ 赋予在发射波束焦点内的URF。在阵列表面上的发射压力为1MPa,焦点深度为22毫米,方位孔径为14.4毫米,使得 $FN_a \approx 1.5$,并且高度孔径为4.3毫米,使得 $FN_e \approx 5$ 。消光截面的参数如关于方程(A8)给出。对于这些参数,我们在11兆赫下获得最大的URF,其是对于22毫米的给定深度而言的是通常的情况。在方程(5)中的指数函数(消光)将随深度是增加而降低对于最大URF的频率。对于肝脏和肾脏而言,对于最高URF的频率为 $\sim 3-5$ 兆赫,其取决于深度。用恒定的发射压力 P_0 ,发射总功率为 $\sim A_t$ 。渐增的 A_t 降低焦点宽度,对于线性波的传播而言,焦点强度从而URF为 A_t^2 和 $\sim \omega^2$,如方程(4)中所示。

[0086] 图6a中的有效URF的频率带宽是非常宽的,在8-14兆赫的频带内提供超过最大URF的75%。由于波前像差会降低URF最大值的频率,因此在模拟中使用最大值的偏低超声波URF波束频率是可行的。所述宽的带宽表示这种模拟可用于选择将在病变组织内部的聚焦区域内的URF基本上最大化的超声频率,即使当模拟进行时,材料参数和波前像差的程度都不是完全已知的情况下。在根据本发明的仪器中,使得本发明的装置存储正常和病变组织的不同类型的典型声学参数。为了给定的器官内给定类型的病变组织计划URF治疗扫描,在模拟中使用适于给定器官和病变组织的所存储的参数以便选择孔径和频率,以便将针对给定情况适于治疗扫描的URF基本上最大化。我们还注意到,辐射力随所发射的压力幅度的平方增加。

[0087] 图7a示出随着对于11兆赫的所发射超声中心频率的URF深度变化的模拟示例。使用与图6中相同的模拟参数。为了在所选定的点处将URF最大化,焦点应当处于该点处。因此存在焦点区域,根据方程(5,A11)其强度是高的,以及在这种特定的情况下3-dB长度的焦点区域对于URF幅度为 $\sim 5\text{mm}$ 。3dB长度的焦点区域为 $\sim 7\lambda FN_a FN_e$ 。为了允许URF覆盖病变组织,根据实施例的仪器在使用中配置成以三维方式透过将被治疗的病变组织区域扫描聚焦超声束的焦点深度和波束方向。当病变组织沿着波束的深度延伸足够低时,波束针对每个波束方向可用单个焦点进行扫描,但对于具有沿着波束的较大延伸的治疗区域而言,使用沿着至少一些波束方向的多个发射焦点是有利的。在这些情况下,根据实施例的仪器也可设置成使用低衍射的超声束,诸如贝塞尔波束和通过所发射孔径的圆锥形聚焦而产生的波束,两者都具有特别长的聚焦区域,但是具有降低的最大强度。通过根据对于本领域内的任何技术人员而言已知的方法设置对于阵列发射通道的发射延迟来实现焦点深度的扫描。通过阵列的机械运动与电子波束的转向相结合,可以得到扫描超声波波束的方向,其中对于2D矩阵阵列而言,方向扫描以全电子的方式进行,如下文关于图1所论述的那样。

[0088] 用于引导URF波束和聚焦扫描的成像

[0089] 根据本发明的仪器将病变组织的3D图像作为基本输入来引导URF波束方向和焦点

的扫描的转向。这样的图像例如可通过超声图像波束的三维扫描来获得,如图1中所示。该幅图显示为超声波探头101,其能够使来自3D体积104内线性阵列103的超声波发射/接收波束102转向,以便提供病变组织105(例如肿瘤)和周围组织106的三维图像,如在美国专利8,038,616和美国专利申请12/500,518(2010/0036244)中所述的具有双波段脉冲复合体的超声波成像对于增强病变和周围组织之间的分化是有益的,尤其是通过对于由于新血管生成而具有增加的毛细血管密度的肿瘤使用超声波造影剂。

[0090] 其它成像模式(诸如光声成像,磁共振(MR)成像,X射线计算机断层成像,或核成像,包括正电子发射断层扫描(PET)成像)可用于限定病变组织以便以相同的方式引导所述URF波束和焦点的扫描。对于病变组织的较浅区域而言,使用病变组织的光学成像也是有利的,例如低相干断层的光学成像,例如用于皮肤或眼睛成像,或病变组织(诸如在中肠、前列腺、泌尿系统、妇科中的组织,或可使用在手术过程中可接近的组织)可通过内窥镜探头的成像。

[0091] 为了增强对病变组织的限定,有利的是还可使用适于成像模式的造影剂。留在血管内足够长时间的造影剂可用于显示增加的血管成因(angio-geneses),典型的侵袭性生长的肿瘤和一些动脉粥样硬化的组织。适于泄漏到肿瘤间质内但不泄漏到正常组织间质内的造影剂对于限定图像中的肿瘤也是有益的。人们可类似地使用靶向到病变组织生物学以便积聚在病变组织内的造影剂。

[0092] 基于病变和周围组织的图像,通过图像分析自动地或通过操作人员手动交互或两者的组合来分离出病变组织的边界。然后在图像中所检测到的病变组织边界可用于限定URF波束方向和焦点的扫描,以及还有其它治疗波束,诸如下面论述的高MI波束和高UH波束。为了实现这一目标,本发明的实施例具有在图像像素坐标和治疗波束以及焦点的坐标之间的明确限定的几何关系。

[0093] 用于粒子破碎和刺激透过膜传输的高MI波束

[0094] 对于被封装在或分散在粒子中的药物,人们可以通过使用高机械指数超声进行声穿透粒子获得超声介导破碎。超声波的机械指数(MI)被限定为:

[0095]

$$MI = \frac{P_{neg}}{\sqrt{f}} \quad (6)$$

[0096] 其中 P_{neg} 是超声波压力振荡的负幅度,以及 f 是超声波的频率。因此,我们看出降低超声波频率使得MI增加以实现恒定的负压。超声波强度由压力的平方来确定。因此对于给定的声强和URF而言,通过降低频率来增加MI。消光和吸收也随着频率降低,从而降低频率使得超声波波束的URF降低,以及还有如下文所论述的UH,同时允许MI增加。对于高MI波束的频率低于对于URF波束频率的 $\sim 1/5$,典型地为0.2-0.6兆赫的量级。

[0097] 图2示出由入射超声波对纳米粒子超声波破碎的效果。201示出作为适于0.3兆赫超声的MI的函数的药物释放,而202示出作为适于1兆赫超声的MI的函数的药物释放。我们看出药物的释放主要由MI而不是由超声波频率本身来确定。对于 $MI < 1.2$ 而言,对于两个频率而言实际上都没有药物释放,同时释放百分比增加到接近与高于此极限的MI成正比。进一步的研究表明,药物释放作为下述随时间按指数增加:

[0098]

$$R(T, MI) = R_0(MI)(1 - e^{-T/T_r(MI)}) \quad (7)$$

[0099] 其中 $R(t, MI)$ 是作为超声声穿透时间 t 和入射机械指数 MI 的函数的释放百分比, $T_r(MI)$ 是释放的时间常数, 以及 $R_0(MI)$ 是图2中所示的针对长声穿透时间的最大释放。为了有效地破碎纳米粒子, $MI > 2$ 是有利的。其中治疗剂装载在壳体内的微泡的破碎也可以用超声波来进行, 其中适于该破碎的限值也由 MI 确定, 虽然对于微泡相比纳米粒子处于更低的 MI 限值, MI 通常为 ~ 0.5 。

[0100] 低频($< 3\text{MHz}$)高机械指数超声波也通过实验证明能增加较大的分子和粒子透过生物膜(诸如细胞壁以及还有血脑屏障)传输。适于破坏粒子和刺激传输通过生物膜的机制已被假设源自于组织中小气泡的空化, 产生粒子破坏和瞬时声穿透两者。因此该仪器可有利地与人工引入到毛细管的微泡一起操作来刺激血脑屏障开放。也表明通过低频超声波声穿透在毛细管中的包含微泡的边界区域来刺激在梗死边界区域中的心肌组织的重构。可根据已知的方法通过超声波成像或磁共振成像来监测空化。还指示用于透过细胞壁细胞膜传输的主要机制是通过高 MI 波束刺激粒子的内吞作用而进入到细胞内。

[0101] 超声波加热(UH)

[0102] 超声波也可用于加热组织(UH), 如例如在HIFU(高强度聚焦超声波)治疗中用于利用高温($\sim 60^\circ\text{C}$)直接破坏病变组织。增加更低的温度也可用于增加血流量, 以便增加治疗剂流入到病变组织, 并且也增加氧气流入到病变组织, 这增加一些治疗剂的功效。超声波加热也可用于将微米和纳米粒子的材料组分从固态/流体状态相变到气态以释放药物, 产生气泡, 所述气泡可通过超声波作为造影剂成像或用于刺激治疗剂传输通过生物膜。

[0103] 在每单位时间递送到组织内的热能通过吸收波束中超声功率来给予, 并且被递送到区域的总热能处于与线性波传播成正比的期间内:

[0104]

$$\sim T_h W_0 \sigma_a(\omega, z) \exp\left\{-\int_0^z ds \sigma_e(\omega, s)\right\} \quad (8)$$

[0105] 其中 T_h 是波束在该区域内充分固定的加热时间, 以及 W_0 是波束忽略散射和吸收的功率。

[0106] 对于组织的UH而言, 其是输入的波束的总功率, 而不是关于在方程(5)中的URF的波束强度, 因为由波束所覆盖的组织区域由于血流量和热扩散被相邻的组织冷却。因此, 组织的UH与流体中的URF相比具有到邻近组织的更强空间耦联。如上所述, 我们利用URF作用于具有有限粘度的流体上, 因此其对治疗剂传输的效果与组织的UH相比具有弱得多的空间耦联。因此局部的轴上波束强度 I_0 、输入对于方程(5)中的URF, 而对于UH而言波束中的总功率 W_0 输入到方程(8)中。我们注意到, 由于线性传播期间内的衍射 I_0 增加 $\sim \omega^2$, 而 W_0 独立于 ω , 并且这给出对于最大URF比对于UH更高的频率的第一种(1st)效果。因此由于组织的非均质性和由这种非均质性导致的波前像差, UH对于超声束的散焦较更不敏感。另外, UH与热吸收的横截面 σ_a 成正比, 而URF与总消光截面($\sigma_e = \sigma_s + \sigma_a$)成正比。如上所述, 其中 $a \sim 4$ 的 $\sigma_s \sim \omega^a$ 取决于相对于波长的粒径, 而其中人们通过实验发现对于软组织 $b \sim 1-1.3$ 。这给出第二种效果, 其给出对于最大URF的比对于UH更高的频率。

[0107] 非线性波传播导致入射频率的谐波分量,并因此增加吸收和UH。为了将UH最大化,使用非线性波传播的数值模拟,例如根据在附录中所述的方法,其中方程(A13)给出在给定深度下由UH波束所递送的总热能。在图6b中示出一个示例,其示出在22毫米的焦点深度下被递送到组织的作为所发射脉冲串中心频率的函数的热量。使用与图6a中相同的组织参数和发射孔径。图6b示出与图6a中的对于最大URF的8-14兆赫相比的在1.5-6兆赫的范围内递送到组织的最大量的热量。方程(8)中的指数示出对于最大热递送的频率随深度增加而降低。所递送的热能和组织中所达到的温度之间的关系从实验证据来建立,其中温度也可如下所述那样被成像。

[0108] 图7b示出对于4兆赫的所发射超声中心频率局部的所递送热量的随深度变化的示例性模拟。使用与图6中相同的模拟参数。我们注意到,对于给定的频率而言,局部所递送热量的深度变化是由方程(8)中的指数函数控制的,因此具有与URF相比的随深度的慢得多的变化的均匀减小。然而,对于给定的深度而言,对于22毫米的深度存在将UH最大化的频率,如图6b中所示。由于 $\sigma_e > 0$ 并且随着频率而增加,方程(8)中的指数表明适于最大UH的频率随着深度而减小。对于肝脏和肾脏而言,发现最高UH的频率为取决于深度的 $\sim 1-1.5$ 兆赫。这意味着UH可用每个波束方向的少得多的焦点区域来获得。

[0109] 因此,通过改变所发射的超声波中心频率,人们可以在大的URF和低的UH之间进行变化,反之亦然。通过选择中频,人们可类似地同时得到限定的URF和UH。

[0110] 我们将治疗性的热疗限定为组织温度上的增加,其具有显著的额外的治疗效果,通过对治疗具有显著效果的增加的血流量,和增加的治疗剂的扩散,和对于特别高的温度(~ 60 度)而言的对病变组织的直接热破坏。非治疗性热疗是对组织的加热,例如通过不产生显著治疗效果的URF波束来产生。通过选择所发射的超声波频率和扫描模式,人们可在未对组织进行治疗性热疗的URF和对组织进行治疗性热疗的URF之间进行区分。因此装置的实施例还调节发射频率、扫描模式和速率,使得可同时获得均衡的UH和URF效果。为了增加在大于由波束宽度所确定的区域R上的 T_h ,人们例如可以迅速透过区域R扫描UH波束,使得加热的人们观察到递送到区域R的平均强度。用于通过超声波成像测量温度的方法在美国专利8,038,616和美国专利申请12/500,518(2010/0036244)中给出,温度可用已知的方法用MR成像来进行成像。

[0111] 仪器

[0112] 图3示出根据实施例的方法操作的超声波仪器312。301示出根据上述方法的适应发射和聚焦超声波波束的超声波换能器阵列结构,所述波束至少适于使用URF并且可能也处于由不同实施例所要求的多个频带内,例如以便产生高MI的波束,多频带超声波成像,以及还有如上所述的组织的高UH。该阵列可由允许从同一阵列发射不同频带的单一频带阵列构成,或者所述阵列可以是适于某些频带的单独阵列。单独阵列可安装到一起以便具有至少部分的共用辐射表面,例如如在US专利6645150,7727156和8182428中所述那样。

[0113] 阵列可布置成在方位平面内对超声束进行电子扫描,其中通过阵列的机械运动来获得超声束的三维扫描,所述阵列在基本上垂直于所述方位平面的高度方向上对方位平面进行扫描。该阵列也可具有用于在方位和高度两个方向上对超声束进行电子三维扫描的矩阵结构。人们还可以使用三维区域内的波束方向的具有全机械扫描的环形阵列。环形阵列具有一定的优势,以便将所述波束和低衍射波束(贝塞尔波束)对称地聚焦。

[0114] 仪器312和阵列结构301可机械地构建到同一结构内,例如病床,患者躺在病床上同时进行治疗,或者成像系统的床,所述成像系统如MR成像,CT成像,核成像等等。在其它实施例中,阵列结构301可经由柔性缆绳连接到仪器312,以便使得阵列结构可由操作人员自由地在所述患者的身体上移动,以便将阵列定位在获得最佳超声波接近患病组织的位置处。在这种情况下,阵列结构301可安装到具有仪器的病床旁边,或者阵列结构可连接到夹具机构,所述夹具机构允许将所选定的阵列位置相对于患者固定。该阵列结构也可赋予一定的形状,其允许在治疗期间将阵列定位于患者体内,例如,在经直肠、经胃、经阴道或经食道的位置。本发明还涵盖适于在手术过程中使用的阵列实施例。通过矩阵阵列,阵列结构将通常包括子孔径电子器件,以减少阵列结构和仪器之间的缆绳数量。

[0115] 仪器312的302示出一组阵列发射放大器,其驱动可能在不同频带内所选定的阵列元件301,以便生成处于不同频带下的超声波波束,例如,适于高URF,高MI和高UH波束的频带。经由处理器的输入-输出(I/O)单元和信号总线315由仪器处理器303给出到达阵列放大器302的输入信号。为了使用的用于超声成像的阵列的至少一部分,到达所述阵列所述部分的成像信号线耦联到任选的发射/接收开关304,所述开关在传输之后将所述成像信号线耦联到一组接收器放大器305,在所述放大器处在306将 输出数字化,并且数字信号被传输到仪器处理器303以便构建图像,例如三维超声波图像,其显示到仪器显示屏307上。仪器处理器303和显示屏幕307与人机接口单元308交互,以便允许仪器操作人员与仪器交互并控制仪器。人机接口单元根据已知的方法通常由键盘构成,所述键盘具有字母数字和控制键,可编程键,用于指向以及与显示屏幕交互等的器件。

[0116] 仪器处理器303通常为个人计算机(PC)类型,其具有一个或多个平行的中央处理单元(CPU),每个CPU通常具有多核。CPU通过处理器总线以机械旋转磁盘或固态硬盘(SSD)的形式访问随机存取存储器(RAM)和磁盘存储器(硬盘)。CPU还与输入-输出(I/O)装置通信,所述输入-输出(I/O)装置可例如专门设计成产生适于发射放大器302的发射脉冲序列并接收来自AD转换器306的数字信号,与用户接口308通信,并与控制总线311和314交互,其允许在处理器303和仪器的其它组件之间通信来设置用于操作仪器的其它组件。用于显示的图像通常由基于由CPU提供的数据和指令来的一个或多个图形处理器单元(GPU)生成。每个GPU包含上百个平行的核,以便将图像显示在307上。GPU对于根据实施例的算法的先进数学处理也是有用的,例如用于抑制噪声,以便在图像中找到病变组织的边界,以及非线性的波传播模拟,例如如在附录中所述,以便在计划的治疗期间用于确定治疗波束的频率、聚焦和扫描模式。

[0117] 通过在图3中所述的仪器312的该实施例,人们可因此获得病变组织的三维图像,如由图1中肿瘤的三维超声波图像所例示的那样,用于如上所述的通过仪器引导病变组织的声穿透治疗。针对不同治疗应用(高URF,高MI,高UH)的超声束的扫描以及扫描的时间序列然后可由仪器处理器303基于由仪器操作人员所选定和计划的治疗设定进行选择。仪器处理器可设置成分析三维图像以便自动地确定病变组织的边界,或者边界可由仪器操作人员使用在屏幕上使用图像的指向器件来限定,或两者的组合。

[0118] 超声波成像可例如通过高频带阵列组合件301来进行,例如对于乳房、前列腺和类似的肿瘤以~8兆赫为中心来进行。URF波束然后可从同一阵列以同一频带发射,和例如线性阵列的单一频带换能器阵列然后可用于成像和URF治疗两者。人们还优选希望使用双频

带超声波脉冲来成像,如在美国专利8038616和美国专利申请12/500518 (2010/0036244) 中所述,其中根据所引用的专利和专利申请人们例如可以使用以 $\sim 8\text{MHz}$ 为中心的高频(HF)频带和以 $\sim 0.8\text{MHz}$ 为中心的低频(LF1)频带。然后根据本发明该LF1频带对于产生高MI波束也是有用的,但受关注的也可使用适于 MI波束的甚至更低的频带LF2,即 $\sim 100\text{--}400$ 千赫。这样的3-频带阵列可根据美国专利8182428来设计。

[0119] 适于成像、URF和UH的频率由病变组织的深度以及周围和病变组织中的超声波率消光来确定。对于病变组织的较深位置,例如在肝脏或肾脏内的肿瘤,人们将通常使用以 $\sim 3\text{--}5$ 兆赫范围为中心的HF频带来用于成像和URF。适于最大UH的频率低 ~ 1 兆赫。通过双频段成像,该LF1频带将通常以 ~ 0.3 兆赫为中心,其也是针对这些器官用于产生高MI脉冲的便利频带,但是对于更深组织的高MI脉冲而言,它可有利地达到甚至更低的频率。在仪器的实施例中,仪器处理器303根据来自操作人员和/或图像的输入获取病变和周围组织的类型和深度,并在此基础上提出以便用于高的URF治疗波束频率的建议,以提出及适于高MI治疗波束和高UH治疗波束的可能频率的建议。操作人员将通常根据可用的超声波换能器阵列的操作频带以及像组织中脂肪的特殊患者的考虑来做出频率的最终选择。

[0120] 在本发明的其它实施例中,超声波成像可用其它成像模式取代或伴随其它成像模式,例如但不限于磁共振(MR)成像,核成像,X射线成像,光声成像,或光学成像,如上所述。这样的任选成像作为313包括在图3中,其中309示出附加的成像处理器,其经由总线314与治疗仪器处理器303通信,并进一步通信到显示器307和人机接口308。在一些实施例中,处理器303也可作为适于所述成像模式313的处理器来操作。310示出了与患者交互的传感器,其中传感器类型是由成像模式限定。对于光声成像310而言可以是光(激光)源,而由301的超声波换能器元件来感测超声波,其中所述处理器303设置为光声成像而形成的超声波接收器波束。在仪器中使用成像模式的组合也是有利的,例如超声波、光声、MR和核成像的组合,以改进成像以及关于病变组织的信息提取。例如可以使用组合的成像模式来估计病变和周围组织的超声波吸收和消光系数,在确定适于高URF和高UH治疗波束的治疗频率中使用。磁共振成像可用于监测组织温度。然后设置和校准所述成像组件和所述超声治疗扫描组件,使得可从图像限定超声治疗扫描的坐标。在一些实施例中,超声波仪器312和换能器单元301可作为313构建在同一单元内,例如MR、CT或PET成像系统的病床。

[0121] 图4a和图4b示出超声波换能器通过来自不同方向的超声束按顺序或同时地照射所述病变组织105的示例性实施例。图4a通过示例的方式示出 两个线性阵列401和402,其来自不同方向的两个波束403和404声穿透病变组织105。还可关注的是使用离开平面的阵列,其用横过附图纸面的波束辐射病变组织。通过线性阵列,所述波束能够在方位平面内进行电子扫描,并在高度方向上机械地移动,以便以三维方式扫描波束透过病变组织。也可以用相控天线阵获得类似的布置。通过矩阵阵列,高度波束扫描可用电子波束转向来获得。

[0122] 图4b示出作为410的环形阵列,其允许自由选择例如从不同的方向声穿透病变组织105的三个超声波波束411,412和413。波束可以在方位平面内进行电子扫描。在高度方向上的波束扫描可通过环形阵列的机械运动来获得,或以电子方式通过阵列元件在高度方向上的划分来获得。环形阵列例如有利于治疗乳房癌。

[0123] 根据实施例的仪器和相关操作方法是可操作的,以便它们通过选择发射参数可用于按顺序或同时地传输:

[0124] i) 在具有MI的相对高频率(例如,~3.5-15兆赫)的高URF波束,其具有在预定的时间段内导致粒子破碎低于粒子预定的百分比的振幅,以便将治疗剂在所述波束的方向上推动;和

[0125] ii) 在具有MI的低频率(例如~0.3兆赫)下的超声波波束,其在预定的粒子破碎时间段内导致粒子的最低百分比的破碎,并且刺激治疗剂透过膜传输,或治愈梗死的边界区域;以及

[0126] iii) 在中间频率(例如~1-4兆赫)下的高UH波束,用于加热病变组织,以便例如刺激带有治疗剂、氧和营养的血液流动到病变组织,操纵热敏感性的粒子,或对组织直接进行热破坏。

[0127] 仪器的典型使用由几个按顺序的不同的操作构成,所述操作按由仪器处理器303所控制。操作顺序的计划和选择可以如图5框图中所示的进行。在开始操作501,该仪器获得由框502所示的病变和周围组织的图像,例如通过使用上述的成像模式,典型的是例如如图1中所示的三维图像。对图像质量进行评估(503),并且根据不足够的图像质量,调节成像参数和可能的患者位置,并且可添加造影剂(510),并产生新的图像。为了超声波成像,典型的成像参数是超声波频率和超声波探头的位置。其它成像模式允许变动其它成像参数,以提高图像质量。在获得图像的足够质量之后,该仪器可被切换至图像分析模式(504),其中确定所述病变组织的外部边界,特别是深度范围。对于一些肿瘤而言,存在浸润肿瘤紧凑部分以外的病变组织的肿瘤细胞,并依赖于治疗策略其可包括在病变组织区域内的紧凑肿瘤以外的区域,并因此限定紧凑肿瘤以外的治疗区域。

[0128] 该仪器然后被切换到治疗波束计划模式(505),其中基于病变和周围组织的输入类型,与操作人员交互中可确定治疗波束类型(即高URF,高MI,高UH)和该治疗波束类型的顺序和可能的同时性。根据本发明的仪器因此可以将高频率、高URF和低MI波束,以及低频率、高MI和低URF波束结合的多种操作模式来设置,同时和以任何顺序依次进行,例如但不限于:

[0129] 1. 首先用高URF波束声穿透病变组织以便将治疗剂(纳米粒子或分子)从毛细管传输深入到间质内,随后通过低频率,高MI波束(如以上所论述的那样)来破碎粒子以便将治疗剂释放到间质内,以及还刺激治疗剂传输透过细胞膜,随后通过高频率URF波束来进一步将治疗剂朝向细胞传输并进入细胞内;或

[0130] 2. 当一些粒子是超声波敏感的相变纳米粒子时,顺序1是有利地在第一URF波束之后以及在MI波束扫描之前应用UH波束扫描,以便产生由MI波束扫描操纵的气泡,例如以便使得其它纳米粒子破坏并刺激治疗剂透过细胞膜传输;或

[0131] 3. 首先用已知产生微泡的空化的MI的波束声穿透病变组织,以便打开血脑屏障,之后进行上述的治疗顺序1或2;或

[0132] 4. 首先声穿透病变组织,以便增加到病变组织的血流量和治疗剂,之后进行上述的治疗顺序1或2或3;或

[0133] 5. 在顺序的一部分或全部之后,该仪器可设置成具有不同类型的治疗波束的同时发射和扫描,例如高MI波束和高URF波束以便同时进行高MI以便打开生物膜以及高URF以便迫使治疗剂传输透过膜。

[0134] 从患病和周围组织类型的输入(例如,乳房组织,前列腺组织,心肌,等),并且所选

择的治疗区域的深度范围,例如通过来自所述操作人员的直接输入或通过图像的处理器分析或两者的组合,处理器303计算适于高URF的发射参数(例如发射孔径,发射焦点,传输压力和频率(例如对于图6a中的设置为~10兆赫))的选择,并有可能适于高UH(例如对于图6b中的设置为~3兆赫)的发射参数的不同选择,或适于组合的URF和UH波束扫描的发射参数的很好选择。也选择波束扫描参数,例如波束扫描区域和波束扫描速率。

[0135] 发射参数例如可从存储于处理器内的预先确定的多维数据来获得,例如通过在表中直接查找最接近的值或通过实验数据的功能性适应,例如,通过在多维表中的实验数据之间内插来获得。表例如可通过具有可能的计算机模拟支持的多次实验来获得,模拟包括非线性波传播和随后URF和UH的模拟,例如如在附录中所述,其中声组织参数可从诸如对于上述表所描述的多个实验来获得。根据本发明的一个实施例,处理器通过由仪器以及还有可能在网络内连接的仪器执行的多个程序的结果的计算机获知来创建表。通过这种方式可以建立由认证机构所建议的数据或表。

[0136] 通过仪器操作人员由如上所述操作的仪器处理器303所运行的算法来协助完成治疗波束和扫描模式的选择。

[0137] 然后将仪器设置到治疗扫描模式(506),其中如在505所计划的治疗波束和扫描模式顺序由仪器产生。在治疗扫描过程中,人们可任选成像如在507中,例如以确保病变组织因此还有治疗波束在图像中不从其原始位置离开,并且还观察通过治疗所改变的组织参数,诸如组织内的组织温度或空化的增加。为了超声波成像,人们可能要在成像过程中中断治疗波束,尤其对于URF和UH的波束,因为它们使用的频率接近于用于成像的频率,因此会干扰成像。为了磁共振成像,人们可具有来自治疗波束的对MR拾取信号的电磁干扰。具有MR拾取信号的同步治疗脉冲减少这种干扰。光、X射线和核成像具有来自治疗脉冲的更少干扰。在治疗计划阶段505中设置时间之后,或者通过来自操作人员的直接干扰,治疗脉冲结束。通常建议在治疗之后的经治疗组织的最终成像如在508中进行,例如以便评估最终阶段的组织参数,例如温度和空化,并验证该病变组织并没有移出治疗波束扫描的区域。该程序最终在其结束的509中结束。

[0138] 虽然参照图5所述的方法依赖于“导频”图像来确定作为用于发射参数基础的病变组织的深度,在体内将被治疗的组织深度可以是已知的,也就是说从早期检查,因此这样的导频图像可能就不是必需的。

[0139] 因此,虽然已经示出、描述并指出了应用于其优选实施例时的本发明的基本新颖特征,但是应当理解的是,在不脱离本发明精神的情况下对于本领域内的技术人员而言可在所示装置的形式和细节以及它们的操作上进行各种省略、替代和改变。还明确地意旨以基本相同的方式执行基本上相同的功能以实现相同结果的那些元件和/或方法步骤的所有组合都在本发明的范围之内。此外,应当理解的是,结合任何公开形式或本发明的实施例所示和/或所述的结构和/或元件和/或方法步骤可作为常规的设计选择并入到任何其它所公开或所述或建议的形式或实施例中。因此意旨本发明的范围仅应当限定为由所附权利要求的范围所指示的那样。

[0140] 附录:URF和UH的模拟

[0141] 组织的非线性弹性产生为下述的超声波的依赖于压力的传播速度:

[0142] $c(p) = c_0(1 + \beta_p p)$ (A1)

[0143] 其中 β_p 是组织弹性的非线性参数, p 是局部压力,以及 $c_0 \sim 1.45$ 毫米每微秒是适于低压幅度的传播速度。非线性组织弹性对于非线性波传播产生以下方程:

$$[0144] \quad \nabla^2 p(\underline{r}, t) - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p(\underline{r}, t)}{\partial t^2} - h_e(t) \otimes \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial p(\underline{r}, t)}{\partial t} + \frac{\beta_p}{c_0^2} \frac{\partial^2 p(\underline{r}, t)^2}{\partial t^2} = 0 \quad (A2)$$

[0145] 其中 $p(\underline{r}, t)$ 是空间位置 $\underline{r}$ 和时间 t 下的压力。最后一项表示非线性弹性在组织中的作用。在第三项中的卷积核 h_e 表示由于热吸收和散射从正向传播波的能量消光。对于非线性波传播的数值模拟,可方便的使用被称为延迟时间的坐标:

$$[0146] \quad \tau = t - z/c_0 \quad p(\underline{r}, t) \rightarrow \tilde{p}(\underline{r}, \tau) \quad \underline{r}_n = x\mathbf{e}_x + y\mathbf{e}_y = (x, y) \quad (A3)$$

[0147] 其中 z 是沿着波束轴线的坐标,而 $\underline{r}_n = x\mathbf{e}_x + y\mathbf{e}_y = (x, y)$ 表示垂直于波束轴线的坐标向量,其中正交单位矢量 $\mathbf{e}_x$ 沿着 x 轴以及 $\mathbf{e}_y$ 沿着 y 轴。延迟时间常数将方程(A2)变换成:

$$[0148] \quad \frac{\partial^2 \tilde{p}}{\partial z^2} - \frac{2}{c_0} \frac{\partial^2 \tilde{p}}{\partial z \partial \tau} + \nabla_n^2 \tilde{p} - h_e \otimes \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tau} + \frac{\beta_p}{c_0^2} \frac{\partial^2 \tilde{p}^2}{\partial \tau^2} = 0 \quad (A4)$$

[0149] 其中第三项表示相对于 $\underline{r}_n$ 的二阶微分。在所谓的KZK近似中,第一项忽略不计,以及在时间上的傅立叶变换则给出:

$$[0150] \quad \frac{\partial \tilde{p}(\underline{r}, \omega)}{\partial z} = \frac{c_0}{2i\omega} \nabla_n^2 \tilde{p}(\underline{r}, \omega) - \frac{i\omega}{2c_0} H_e(\omega) \tilde{p}(\underline{r}, \omega) + \frac{i\omega\beta_p}{2c_0} \tilde{p}(\underline{r}, \omega) \otimes_{\omega} \tilde{p}(\underline{r}, \omega) \quad (A5)$$

$$\tilde{p}(\underline{r}, \omega) \otimes_{\omega} \tilde{p}(\underline{r}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int d\omega' \tilde{p}(\underline{r}, \omega - \omega') \tilde{p}(\underline{r}, \omega')$$

[0151] 在非线性项频率上的卷积产生波函数中的谐波频率分量,其与压力波的传播距离和幅度累积。沿着横向空间坐标的傅里叶变换允许通过 z 整合这个方程,这给予我们模拟非线性波传播的方法。

[0152] H_e 的虚部表示强度的消光。将方程(A5)中的第三项分离成实部和虚部分提供:

$$[0153] \quad \frac{i\omega}{2c_0} H_e(\omega) = \frac{i\omega}{2c_0} H_{er}(\omega) - \frac{\omega}{2c_0} H_{ei}(\omega) = \frac{i\omega}{2c_0} H_{er}(\omega) + \frac{1}{2} \sigma_e(\omega) \quad (A6)$$

[0154] 其中 H_{er} 和 H_{ei} 分别是 H_e 的实分量和虚分量,以及 σ_e 是如方程(1)中所限定的减小横截面。强度的消光是因果关系的物理过程。因此 $H_{er} = \text{Hi}\{H_{ei}\}$,其中 Hi 是希尔伯特变换。

[0155] 在以 ω_0 为中心的有限频带内用于消光截面的实用模型为:

$$[0156] \quad \sigma_e(\omega) = \sigma_a(\omega) + \sigma_s(\omega) = \sigma_{a0}((\omega/\omega_0)^b + \sigma_{r0}(\omega/\omega_0)^a) \quad (A7)$$

[0157] 是在 $\omega = \omega_0$ 处的消光截面的散射和吸收分量之间的比值。通常情况下, $\sigma_{r0}(\omega) = \sigma_{s0}/\sigma_{a0}$ 。经验法则是消光截面是关于脉冲中心频率的 X dB/cmMHz,其中, X 通常为 $\sigma_{r0}0.5$ dB/cmMHz。

[0158] 在上述模拟中, σ_{a0} 被确定为:

$$[0159] \quad \sigma_e(\omega_0) = \sigma_{a0}(1 + \sigma_{r0}) = \frac{10}{\lg e} \frac{X \omega_0}{2\pi} m^{-1} \quad (A8)$$

[0160] 并对于图6和图7中的模拟而言使用 $b=1.2$, $a=2$, $\sigma_{r0}=0.1$ 和 $X=50 \cdot 10^{-6}$ dB/cmMHz。

[0161] 脉冲 $U(\omega, \omega_0)$ 在以中心频率 ω_0 为中心的频带内可假定用角频率 ω 来发射。脉冲可给定横跨发射阵列孔径的空间切迹 $A(\underline{r}_0)$, 其中 $\underline{r}_0$ 是阵列元件的空间坐标。为了将波束聚焦到焦点位置 $\underline{r}_t$ 上, 发射信号给出可被计算为下述的聚焦延时 $\tau(\underline{r}_0; \underline{r}_t)$:

[0162]

$$\tau(\underline{r}_0; \underline{r}_t) = \frac{1}{c_0} \left(\sqrt{r_t^2 - r_0^2} - r_t \right) + \tau_{abc}(\underline{r}_0; \underline{r}_t) \quad (A9)$$

[0163] 其中 $\tau_{abc}(\underline{r}_0; \underline{r}_t)$ 是像差校正的延时, 其需要以某种方式来估计, 例如如美国专利6485423, 美国专利6905465, 或美国专利7273455中所述的。即使正确校正的延时是未知的, 添加具有给定幅度的随机延时也会是有利的。这样的随机延时将多少会使得发射波束散焦, 但波束由于在组织中的波前像差对于进一步的散焦将是更不敏感的。在阵列表面处的发射压力场将为:

$$P_t(\underline{r}_0; \omega; \omega_0) = U(\omega; \omega_0) A(\underline{r}_0) e^{-i\omega\tau(\underline{r}_0; \underline{r}_t)} \quad (A10)$$

[0165] 对于方程(A5)的数值模拟而言, 这将用作在 $z=0$ 时的起始点, 这会给予我们作为空间坐标 $\underline{r}$ 和角频率 ω 的函数发射压力波束。在位置 $\underline{r}$ 和平均的脉冲长度 T_p 下的每单位体积的超声波辐射力则采取下述形式:

$$\bar{f}(\underline{r}, \omega_0) = \frac{\Delta F(\underline{r}, \omega_0)}{\Delta V} = \frac{1}{2\pi c Z_0 T_p} \int d\omega \sigma_e(\omega; \omega_0) |P(\underline{r}, \omega; \omega_0)|^2 \quad \frac{N}{m^3} \quad (A11)$$

[0167] 其中 Z_0 是组织的特性声阻抗。如上所述, 受关注的是对相当低粘度流体上起作用的URF。由于URF与压力幅度的平方成正比, 因此在波束聚焦中存在增加URF的很强优势。因此通常受关注的是焦点附近的URF, 即 $\underline{r} \approx \underline{r}_t$ 。

[0168] 在波束内的位置 $\underline{r} = (z, \underline{r}_n)$ 处递送到体积元 $\Delta V = \Delta z \Delta r_n^2$ 的热量为:

$$\frac{\Delta Q(\underline{r}, \omega_0)}{\Delta V} = \frac{1}{2\pi Z_0} \int d\omega \sigma_a(\omega) |P(\underline{r}, \omega; \omega_0)|^2 \quad \frac{\text{Joule}}{m^3} \quad (A12)$$

[0170] 当热量通过到组织内的血液灌注和热扩散被迅速地传输到相邻的体积, 在横跨整个波束递送的作为深度 z 函数的热能中还有受关注的项, 其形式为:

$$\frac{\Delta Q(z; \omega_0)}{\Delta z} = \frac{1}{2\pi Z_0} \int d\omega \sigma_a(\omega) \int d^2 r_n |P(z, \underline{r}_n, \omega; \omega_0)|^2 \quad \frac{\text{Joule}}{m} \quad (A13)$$

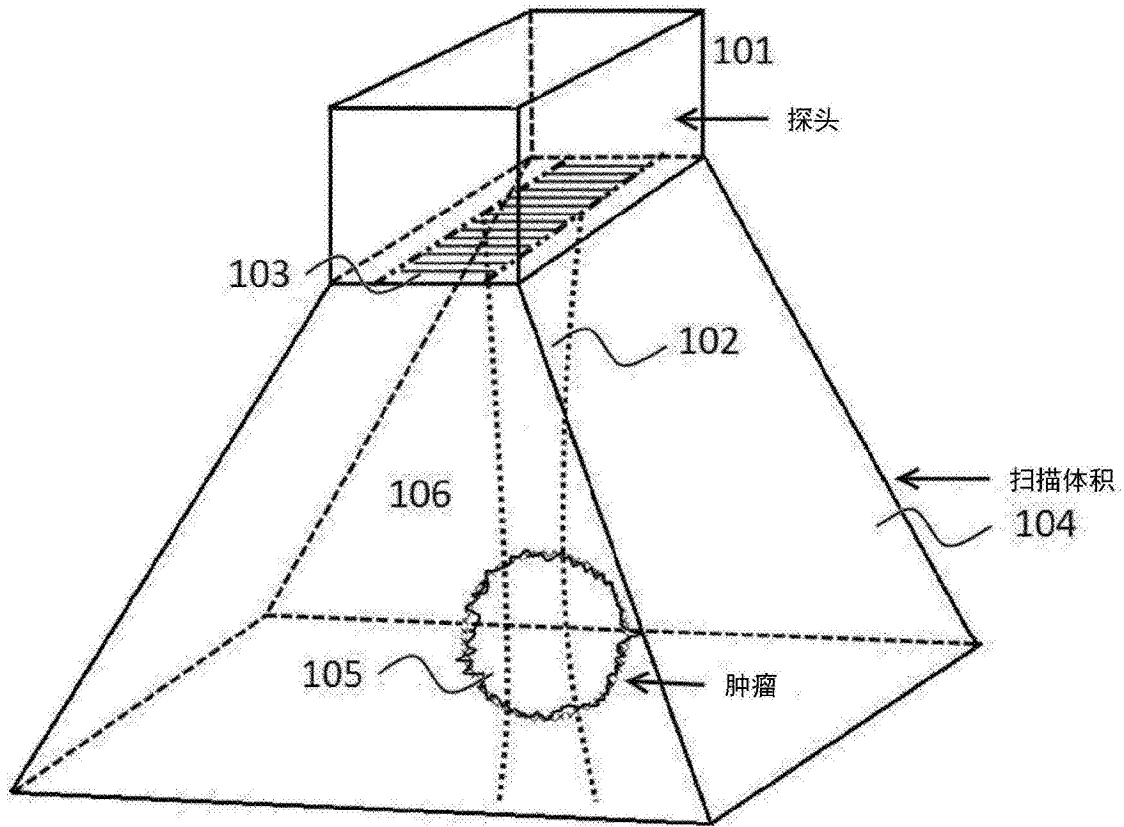


图1

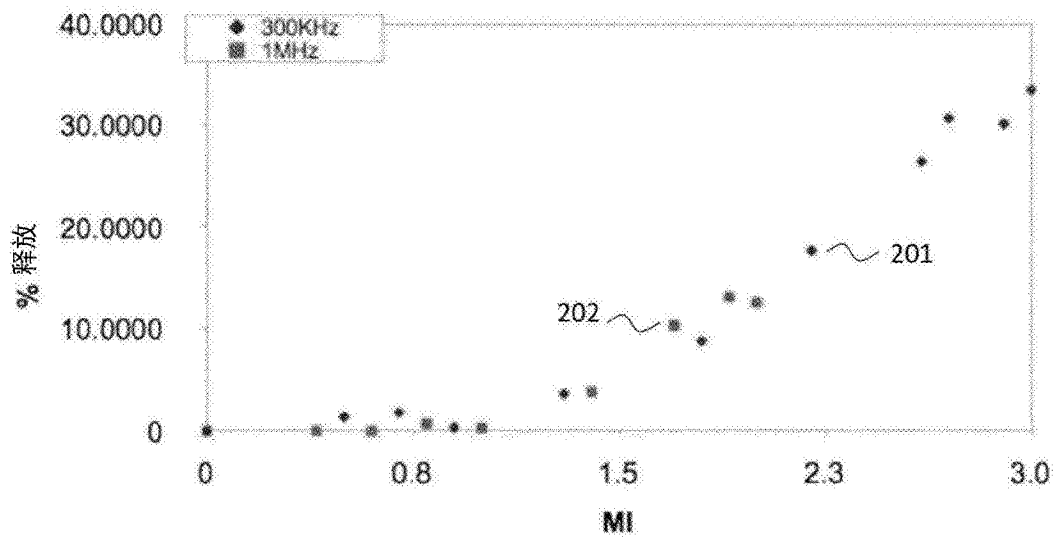


图2

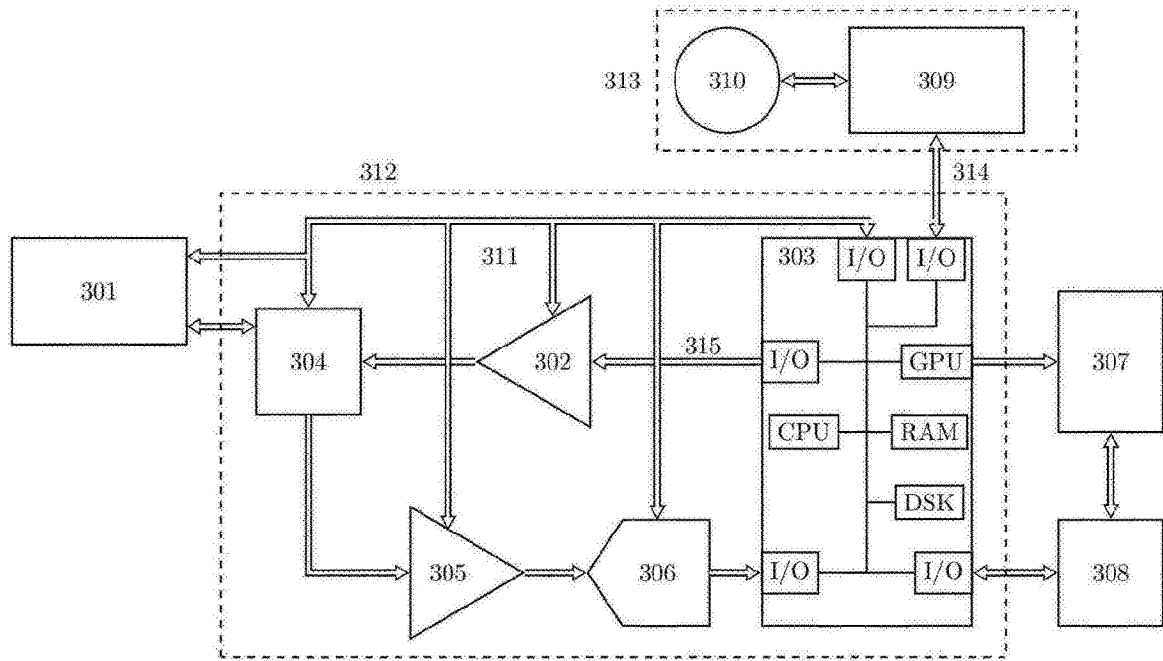


图3

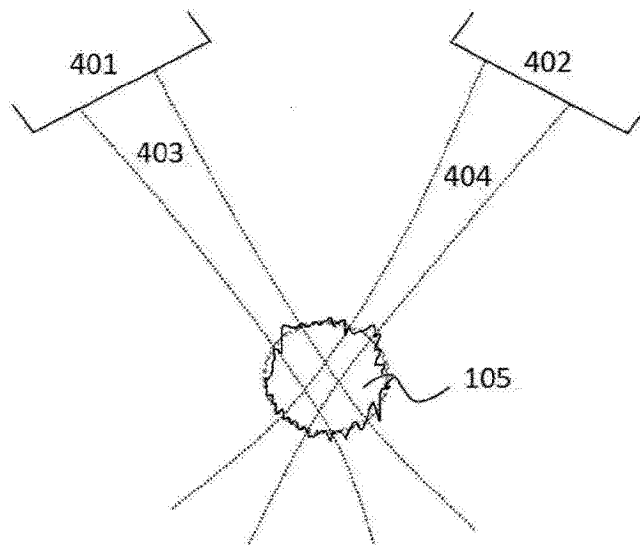


图4a

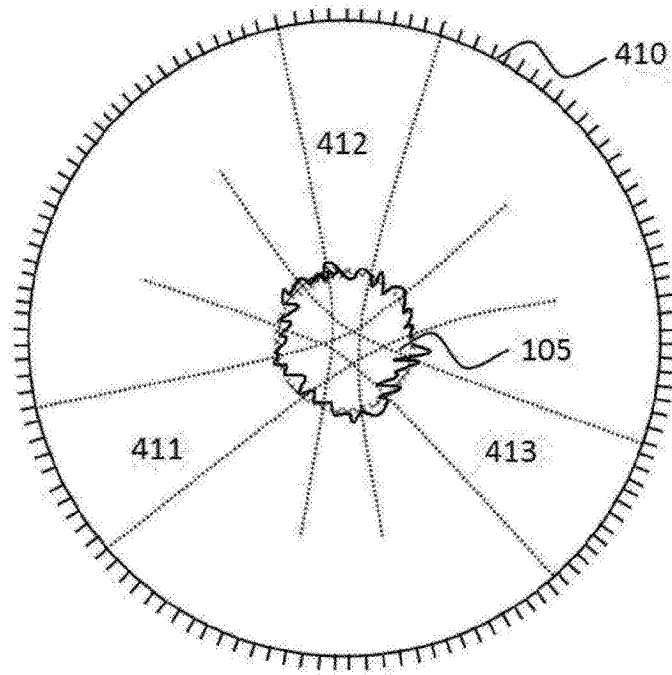


图4b

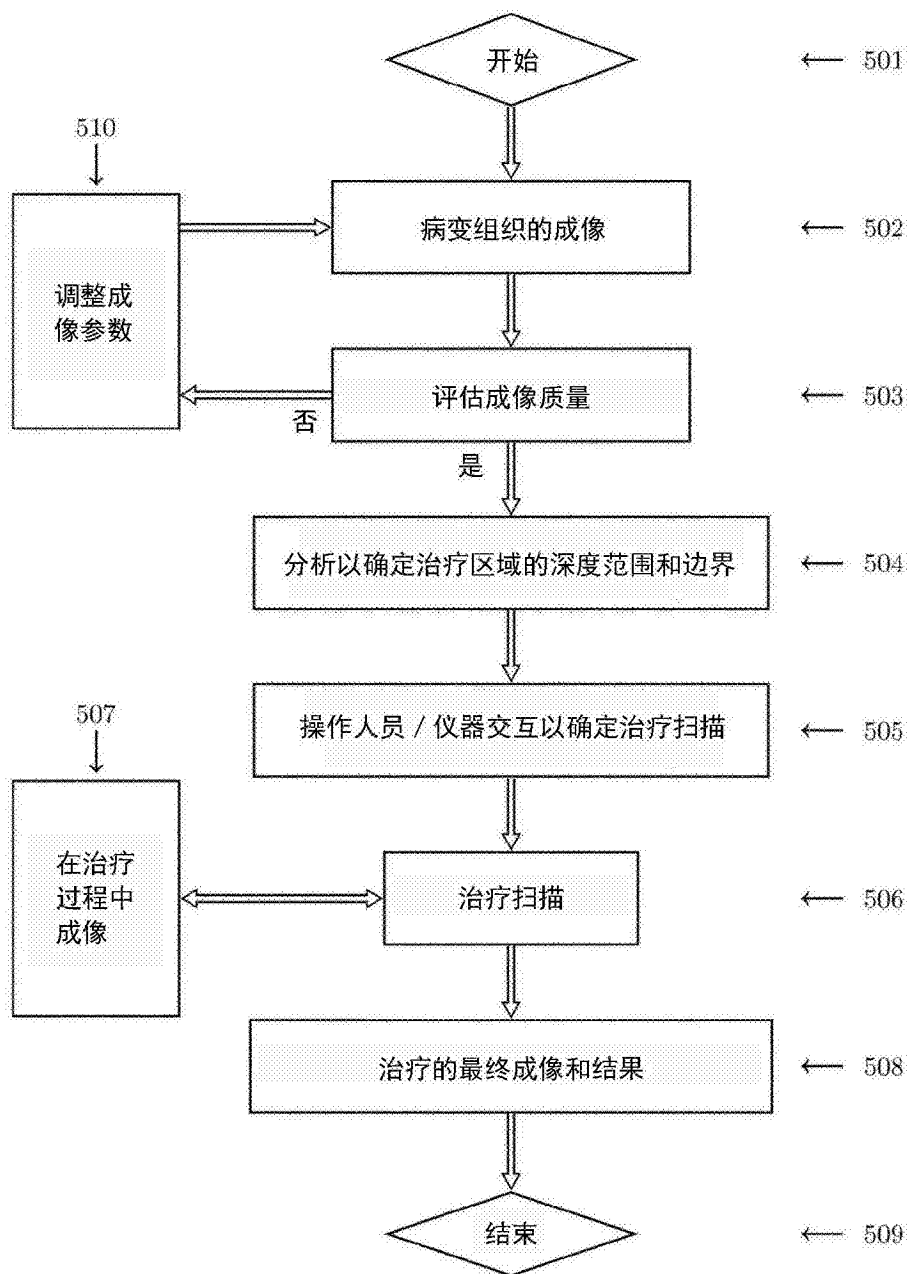
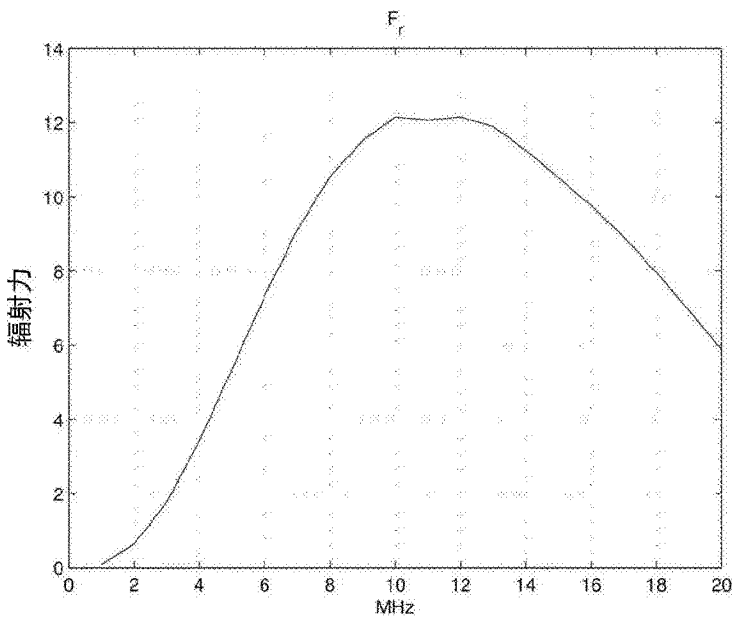
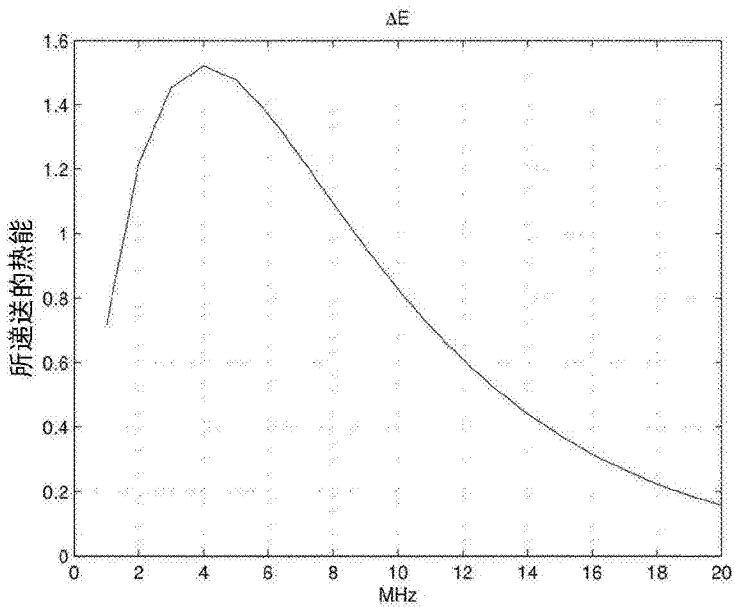


图5

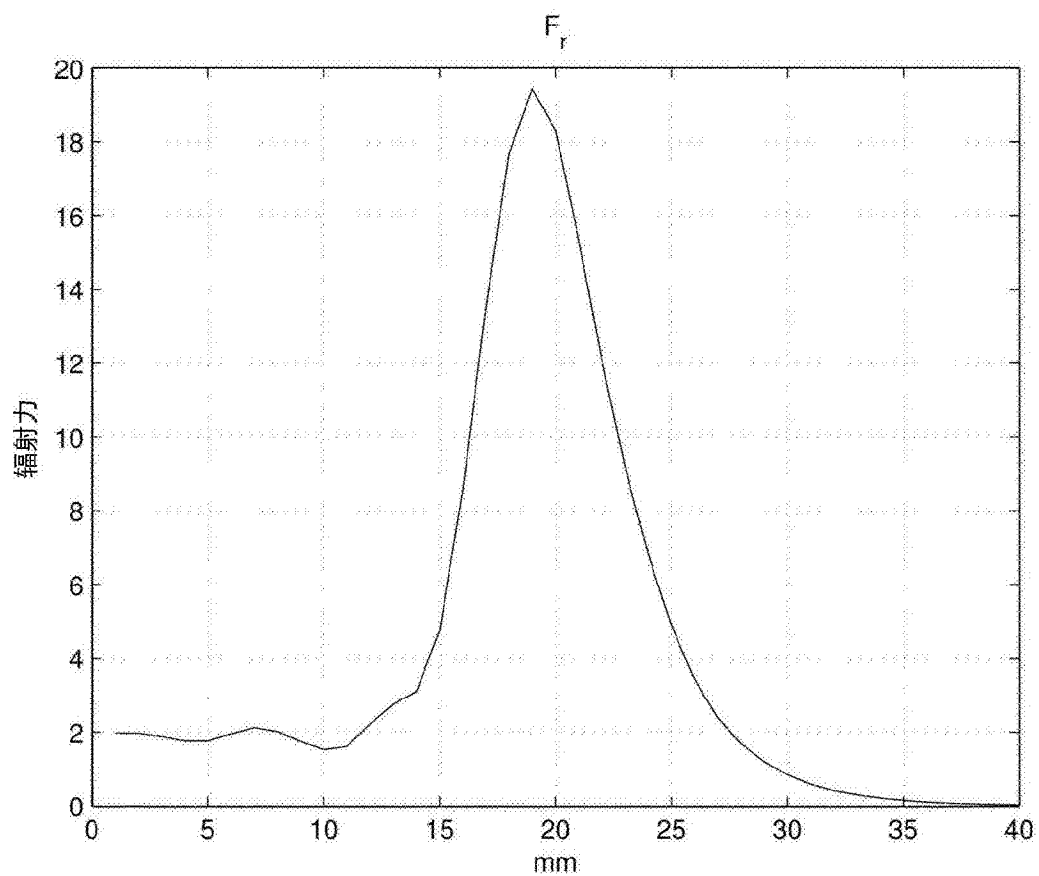


(a) 在22毫米下作为频率函数的辐射力



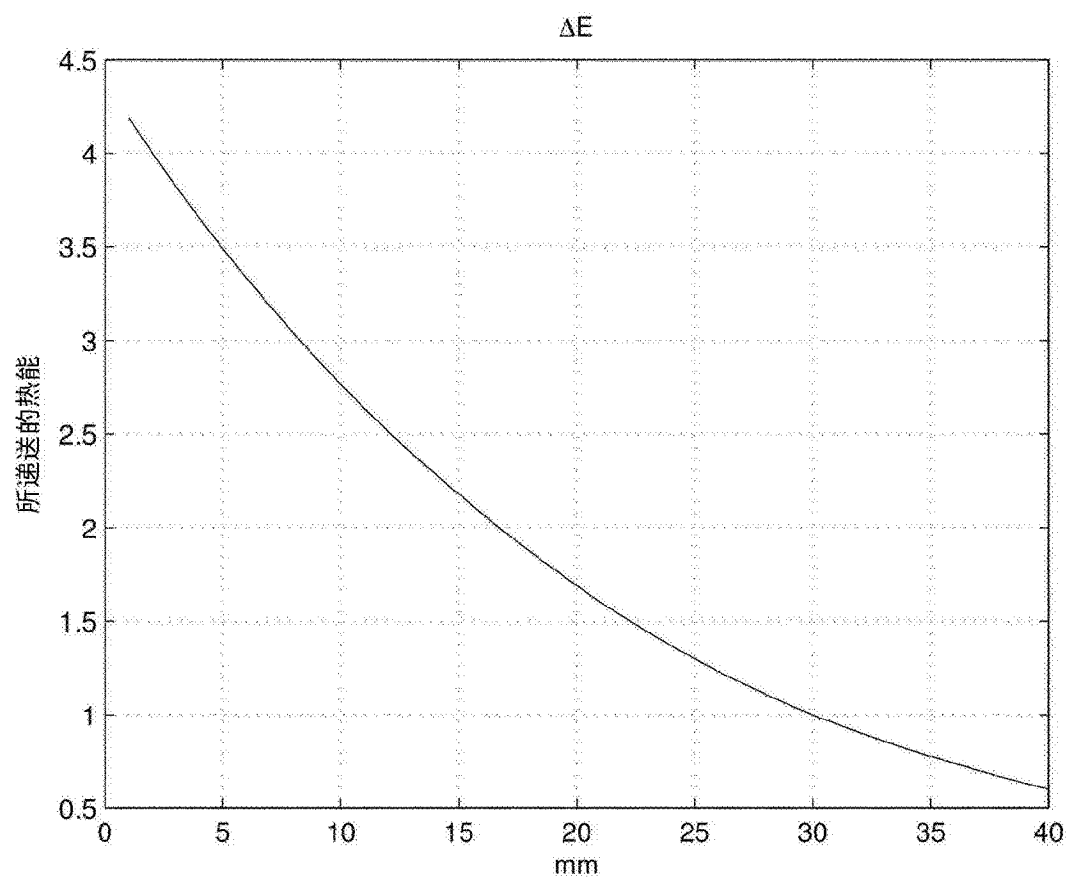
(b) 在22毫米下作为频率函数所递送的热能

图6



(c) 在11兆赫下相对于深度的辐射力

图7a)



(f) 在4兆赫下相对于深度的所递送的热能

图7b)

专利名称(译)	用于超声介导药物递送的仪器和方法		
公开(公告)号	CN104994903B	公开(公告)日	2017-11-21
申请号	CN201380056534.X	申请日	2013-09-05
[标]申请(专利权)人(译)	海浪科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	海浪科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	海浪科技有限公司		
[标]发明人	比约恩AJ安杰尔森		
发明人	比约恩·A·J·安杰尔森		
IPC分类号	A61M37/00 A61B8/00 A61N7/00		
CPC分类号	A61M37/0092 A61B8/00 A61B8/483 A61B2017/00084 A61B2034/101 A61B2034/104 A61B2090/374 A61B2090/376 A61B2090/378 A61N7/00 A61N2007/0039 A61N2007/0073 A61N2007/0078 A61N2007/0082 A61N2007/0095 A61N2007/027		
代理人(译)	董巍		
审查员(译)	李玉菲		
优先权	2013008579 2013-05-13 GB 61/697013 2012-09-05 US		
其他公开文献	CN104994903A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于将药物超声波介导递送到病变组织的方法和仪器。使用具有一定频率的超声束并将其聚焦的所述装置提供作用于药物和周围流体上的超声波辐射力，其产生药物的对流并补偿所缺乏的压力梯度。为了操纵封装的药物并且还刺激药物传输透过如细胞膜或血脑屏障的生物膜，所述装置使用具有高机械指数的低频波束。装置额外的对组织的超声波加热的使用，以便增加血流量和操作温度敏感性的粒子。

