

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-538492

(P2017-538492A)

(43) 公表日 平成29年12月28日(2017.12.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 7/00 (2006.01)	A 6 1 N 7/00	4 C 1 6 0
A 6 1 B 8/14 (2006.01)	A 6 1 B 8/14	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2017-530290 (P2017-530290)	(71) 出願人	590000248
(86) (22) 出願日	平成27年12月1日 (2015.12.1)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月7日 (2017.6.7)		KONINKLIJKE PHILIPS N. V.
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/059229		オランダ国 5656 アーエー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(87) 国際公開番号	W02016/092414		High Tech Campus 5, NL-5656 AE Eindhoven
(87) 国際公開日	平成28年6月16日 (2016.6.16)	(74) 代理人	100107766
(31) 優先権主張番号	62/090,701		弁理士 伊東 忠重
(32) 優先日	平成26年12月11日 (2014.12.11)	(74) 代理人	100070150
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 伊東 忠彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波血栓溶解のためのマイクロバブル信号に基づく側頭骨厚補正

(57) 【要約】

超音波・頭蓋内・超音波血栓溶解・圧力振幅は、増加及び/又は減少モードを有する超音波スキャナ制御ユニット(110)を利用することにより事前に定量化され、その超音波スキャナ制御ユニットは：放出される超音波によりバブル(144)の振動が引き起こされる場所へ放出される超音波の圧力振幅を徐々に及び個別に増加又は減少させるように、現在のモードに関し、反復的に、妨害されている場所を問い合わせ；

反復毎に、放出された超音波のエコーから、信号エネルギーの大きさを導出し；及び、定量化のために、直前の反復と比較して、上記の振幅の増加に至らなかった反復を自動的に識別するように設計される。問い合わせは、障害物；血管の別の部分；及び、隣接する血管ないし隣接する毛細血管(136)を含む又は通る領域に及ぶ。導出は、超音波信号に基づくことが可能であり、バンドパス・フィルタリングを利用して、静的な成分を除去するように差分化された応答信号から、超音波信号を取り出す。

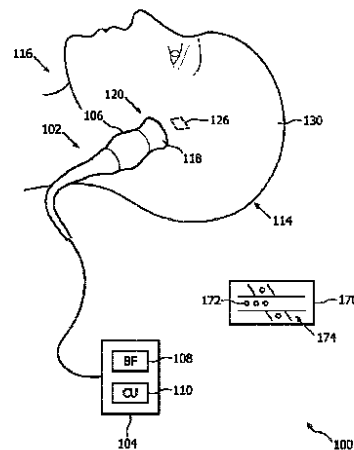


FIG. 1-I

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

脳内の内腔で妨げられている流れに関し、障害物の場所に存在するバブルの振動により、前記妨げられている流れを緩和するために適用される超音波の圧力振幅を定量化するように構成される装置であって：

増加モード及び減少モードのうち少なくとも何れかを有するように構成される超音波スキャナ制御ユニットを有し、前記超音波スキャナ制御ユニットは：

放出される超音波により引き起こされる振動のためのバブルが存在する場所へ放出される超音波の圧力振幅を徐々に及び個別に増加又は減少させるように、前記少なくとも何れかによる現在のモードに関し、反復的に、前記場所を問い合わせ；

反復毎に、放出された超音波のエコーから、信号エネルギーの大きさを導出し；及び

定量化のために、複数の反復のうちの直前の反復と比較して、前記大きさの増加に至らなかった反復を、前記複数の反復の中から自動的に識別する；

ことを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、前記緩和のための前記バブルに適用される超音波の圧力振幅の定量化が、直前の反復における前記大きさに基づくように構成される、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、前記増加モードのために構成されている、請求項1に記載の装置。

【請求項 4】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、前記増加及び減少モードの双方のために構成されている請求項3に記載の装置。

【請求項 5】

放出される超音波の前記圧力振幅は励起振幅であり、

前記超音波スキャナ制御ユニットは、前記識別の際に：

a)開始ポイントとして、直前の反復の励起振幅を利用して、反復的な問い合わせ及び識別を継続し、現在のモードに応じて、前記識別の前に使用されたものより小さな関連する増加分又は減少分とともに前記励起振幅を徐々に増加又は減少し続けること；

b)開始ポイントとして、現在の反復の励起振幅を利用して、反復的な問い合わせ及び識別を継続するが、前記の識別の前に使用されたものより小さな関連する増加分又は減少分とともに前記励起振幅を徐々に増加又は徐々に減少することを切り替えるように、モードを切り替えること；又は

c)選択的にa)又はb)を行うこと；

により微調整を行うように構成される、請求項1に記載の装置。

【請求項 6】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、a)又はc)に応じて識別及び微調整を行う場合に、励起振幅を増やす第1反復又は励起振幅を減らす第1反復が、ステップa)により、前記大きさの減少をもたらす結果となったか否かを検出するように構成されている、請求項5に記載の装置。

【請求項 7】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、前記大きさの減少が検出された場合に、定量化のために、前記場所の問い合わせ及び識別を反復する際に、励起振幅を徐々に増やす又は徐々に減らすように切り替えるために、モードを切り替えるように構成される、請求項6に記載の装置。

【請求項 8】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、ウルトラ・ハーモニック周波数を生成するような問い合わせと、ウルトラ・ハーモニック信号に基づく導出と、ウルトラ・ハーモニック信号を取り出すためのバンドパス・フィルタリングとを行うように構成される、請求項1に

10

20

30

40

50

記載の装置。

【請求項 9】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、ウルトラ・ハーモニック周波数を生成するような問い合わせを行い、ウルトラ・ハーモニック信号を取り出すために、エコーによりそれぞれ搬送される無線周波数信号間の差分をフィルタリングするように構成される、請求項1に記載の装置。

【請求項 10】

前記導出は、撮像深度の寸法にわたって、ある方向から運ばれて来る信号の二乗値を加算し、複数の関連する方向の信号についての加算を繰り返し、それらの方向にわたって平均化することを含む、請求項1に記載の装置。

10

【請求項 11】

前記問い合わせは、10-40マイクロ秒の期間の長さを有するパルスを放出することを含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 12】

前記問い合わせは、前記パルスと同じ方向に、10-40マイクロ秒の期間の長さを有する別のパルスを続いて放出することを含み、前記超音波スキャナ制御ユニットは、2つのパルスにより返ってくる夫々の信号間の差分を算出するように構成される、請求項11に記載の装置。

【請求項 13】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、定量化された振幅に基づいて及び前記定量化された振幅を越えない振幅で、超音波を定量化、適用及び緩和するように構成される、請求項1に記載の装置。

20

【請求項 14】

1つのプローブにより、前記問い合わせ及び適用を行うように構成される、請求項13に記載の装置。

【請求項 15】

前記超音波スキャナ制御ユニットは：

懸濁液の中にあるバブルが流れるファントム管のフロー・ファントム内の予備的な場所全てに関し、前記問い合わせ、前記導出及び前記識別を予備的に実行し；

超音波源から前記予備的な場所までの経路に沿う既知の全体的な減衰と、前記超音波源からの既知の予備的な超音波圧力の振幅とにより、前記場所でローカルな超音波圧力を算出し；及び

30

前記障害物の場所に関連する前記識別に基づいて、前記障害物に至る経路における全体的な減衰を、既に算出されている前記ローカルな超音波圧力と現在適用されている圧力とに基づいて算出する；

ように構成される請求項1に記載の装置。

【請求項 16】

前記超音波スキャナ制御ユニットは、前記障害物の場所でターゲットのローカルな超音波圧力を達成するための前記定量化に、算出された減衰を利用するように構成される、請求項15に記載の装置。

40

【請求項 17】

前記内腔は血管であり、或る領域にわたる前記問い合わせにより明らかにされることにより、前記問い合わせは組織の不均一性に対してロバust的であり、前記領域は：前記障害物；前記血管の他の部分；隣接する血管内でのバブルの循環；及び、前記血管に関する隣接する毛細血管であるものにおけるバブルの循環；を含む又は通る、請求項15に記載の装置。

【請求項 18】

前記問い合わせは、前記領域にわたってスキャンを行う、請求項17に記載の装置。

【請求項 19】

前記問い合わせは、セクター・パターンにおける複数の方向で実行される、請求項1に

50

記載の装置。

【請求項 20】

前記セクター・パターンは、反復的な問い合わせに関し、反復毎の角度スキャン掃引によりもたらされる、請求項19に記載の装置。

【請求項 21】

前記セクター・パターンは、40度ないし80度の範囲内に該当するサイズの角度スパンを有する、請求項19に記載の装置。

【請求項 22】

脳内の内腔で妨げられている流れに関し、障害物の場所に存在するバブルの振動により、前記妨げられている流れを緩和するために適用される超音波の圧力振幅を定量化するための方法であって、前記方法は、増加モード及び減少モードのうち少なくとも何れかを含み、前記方法は：

放出される超音波により引き起こされる振動のためのバブルが存在する場所へ放出される超音波の圧力振幅を徐々に及び個別に増加又は減少させるように、前記少なくとも何れかによる現在のモードに関し、反復的に、前記場所を問い合わせるステップ；

反復毎に、放出された超音波のエコーから、信号エネルギーの大きさを導出するステップ；及び

定量化のために、複数の反復のうちの直前の反復と比較して、前記大きさの増加に至らなかった反復を、前記複数の反復の中から識別するステップ；

を有する方法。

【請求項 23】

前記バブルの振動により、前記妨げられている流れを緩和するために適用される超音波の圧力振幅を、前記直前の反復の信号に基づいて定量化するステップを含む請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

脳内の内腔で妨げられている流れに関し、障害物の場所に存在するバブルの振動により、前記妨げられている流れを緩和するために適用される超音波の圧力振幅を定量化するためのコンピュータ読み取り可能な記憶媒体であって、複数の動作を実行するためにプロセッサにより実行可能な命令を有するプログラムを組み込み、前記複数の動作は増加モード及び減少モードのうち少なくとも何れかを含み、前記複数の動作は：

放出される超音波により引き起こされる振動のためのバブルが存在する場所へ放出される超音波の圧力振幅を徐々に及び個別に増加又は減少させるように、前記少なくとも何れかによる現在のモードに関し、反復的に、前記場所を問い合わせるステップ；

反復毎に、放出された超音波のエコーから、信号エネルギーの大きさを導出するステップ；及び

定量化のために、複数の反復のうちの直前の反復と比較して、前記大きさの増加に至らなかった反復を、前記複数の反復の中から識別するステップ；

を有する、記憶媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、超音波血栓溶解のための超音波量の定量化に関連し、特に、予備的段階の超音波フィードバックに基づく定量化に関連する。

【背景技術】

【0002】

急性脳梗塞のための超音波血栓溶解(Sonothrombolysis: STL)治療は、側頭骨を介して与えられる(凝血塊をターゲットとする)超音波エネルギーと全身に注入されるマイクロバブルとを当てにして、凝血塊の溶解及び血管の再疎通を達成する。

【0003】

超音波血栓溶解治療は、多くの研究者及び医師により、急性脳梗塞治療における超音波

10

20

30

40

50

血栓溶解治療の潜在的な役割について、調査されている。STL治療では、閉塞を引き起こす凝血塊をターゲットとして、側頭骨を通じて超音波パルスが供給される。マイクロバブル、超音波造影剤が血流中に導入され、その理由は、印加される超音波エネルギーに起因する、凝血塊の場所でのそれらの機械的な振動が、徐々に凝血塊を溶解させ、急性脳梗塞治療の血管再疎通を達成することが示されているからである。STL治療の利点の1つは、(例えば、t-PA、組織プラスミノゲン活性化因子、一般的な「血栓溶解薬」等のような)薬を使用せずに実行できることであり、そのような投薬は、利用の仕方にかかなりの制約をもたらすことに加えて、一般的に治療の成功率が低い。(STL治療に使用される)マイクロバブルの循環は、異なる振幅の超音波パルスに委ねられると、異なる仕方で振動する。高い超音波圧力でのそのような振動は「キャビテーション(cavitation)と言及され、キャビテーションは、多くの様々な周波数(ハーモニック、サブ・ハーモニック、及びウルトラ・ハーモニック周波数)において、このプロセスの一部として、検出されることが可能な超音波エネルギーを放出する。

10

20

30

40

50

【0004】

STL治療に付随する課題の1つは、頭蓋骨を通じて患者の脳の内部にある凝血塊の場所へ、超音波エネルギーが供給されることである。超音波エネルギーが脳の中へ伝達されることを可能にする幾つかの超音波窓(アコースティック・ウィンドウ)が頭蓋骨において利用可能である。STLの場合、最良の超音波窓は、頭蓋骨の両側面の根元に位置する側頭骨であり、なぜなら、ほとんどの脳卒中は、側頭骨の背後に位置する中大脳動脈の閉塞に起因して生じており、診断超音波及びカラー・ドップラ法(color Doppler)により可視化されることが可能だからである。それでも、側頭骨は超音波をかなり減衰させ、脳を撮像する能力を減退させ、STL治療の成功のために必要な超音波エネルギーの供給を一段と困難にしてみよう懸念がある。STLに一般的に使用されている1.6ないし2MHzの周波数において、平均的に、超音波エネルギーは側頭骨により12dB(75%)減少する。これはかなりの量である。

【0005】

STL治療に付随する別の課題は、側頭骨の厚み及びその結果生じる減衰が、患者毎に異なることであり、その結果、可能性として、より多い又はより少ない超音波エネルギーが凝血塊の場所に供給される、望まれない生物学的影響を引き起こす懸念があり(より薄い側頭骨の場合、より高い超音波圧力を脳内にもたらしことになる)、或いは、凝血塊を全く分解できない懸念がある(より厚い側頭骨の場合、より低い超音波圧力振幅しか脳内に供給されない)。

【発明の概要】

【0006】

以下、超音波振幅を(例えば、それを増加又は減少させることにより)補償する新規な非侵襲的な方法、装置及びソフトウェアが、本願で提案され、それにより、患者の側頭骨の減衰特性によらず、凝血塊の溶解及び血管の再疎通を信頼性高く達成するために、凝血塊は、現在の超音波圧力で常に超音波照射を受ける。この技術による手段は、変動する圧力超音波パルスに委ねられる場合に、マイクロバブルの挙動特性及びその超音波撮像シグネチャ(ultrasonic imaging signature)を利用する。本発明者等が発見したその挙動は、以下において詳細に説明されるように、(循環している)マイクロバブルの濃度だけでなく、循環する速度にも事実上独立しており、従って、脳内の灌流特性や患者の生体構造についての事前情報を必要とせず、他の如何なるタイプの特殊なキャリブレーションを必要としない。これは、キャリブレーションを必要とせず且つ患者固有の生理学的依存性を有しない患者固有でない簡易に実行可能な方法で、側頭骨の厚みを補償する。これは、実現手段を簡易化し、幅広い配備を許容する。

【0007】

側頭骨補償は、単独の超音波トランスデューサにより達成されることが可能であり、従って、全体的なSTLデバイス設計を簡易化し、既存の超音波システム/スキャナでの実現を可能にする見込みがある。

【0008】

補償のためのデータは、大きな関心領域にわたって非侵襲的に取得され、その関心領域は、凝血塊、閉塞した血管、閉塞していない近隣の血管、及び、マイクロバブルを循環させる毛細血管を含む。従って推定値は組織の不均一性に対してロバスト的である。

【0009】

本技術は、患者固有の事前情報の必要性を排除し、実現手段の簡易化及び幅広い配備許容性の双方のファクタに関し、患者固有のキャリブレーションを必要としない。

【0010】

本願で提案される内容は、制御することが不可能に困難である多数の治療パラメータに依存しない方法、装置及びコンピュータ読み取り可能な製品等を提供する。パラメータの1つは治療領域におけるマイクロバブル濃度である。マイクロバブル濃度は、全身的に推定されることは可能であるが、詰まっている凝血塊の存在に起因して、局所的な脈管系などを局所的に判定することは困難である。他のパラメータは、治療領域における血流の動きに関連する。

10

【0011】

本発明による技術は、何らの追加的な有害な生体への影響を引き起こさずに、凝血塊の溶解を可能にする超音波量を定量化する。

【0012】

本願で提案される内容によれば、側頭骨での減衰を推定するために、特定の超音波励起シーケンスが使用される。この情報が判明すると、必要に応じて、それを補償するために、超音波エネルギー/圧力振幅を増加/減少させることが可能である。

20

【0013】

提案される内容の一形態において、装置は、脳内の内腔で閉塞した流れに関し、閉塞場所に存在するバブルの振動により、閉塞した流れを緩和するために適用される超音波の圧力振幅を定量化するように構成される。本装置は、側頭骨による減衰を推定する超音波スキャナ制御ユニットを含み、その制御ユニットは、増加モード及び/又は減少モードを有するようにその目的で構成され、かつ、制御ユニットは：放出される超音波によりバブルの振動が引き起こされる場所へ放出される超音波の圧力振幅を徐々に及び個別に増加又は減少させるように、現在のモードに関し、反復的に当該場所を問い合わせ；反復毎に、放出された超音波のエコーから、信号エネルギーの大きさを導出し；及び、定量化のために、直前の反復と比較して、上記の振幅を増加させるに至らなかった反復を自動的に識別する；ように構成される。

30

【0014】

頭蓋内の超音波血栓溶解の超音波量の事前定量化のための新技術の詳細は、添付図面とともに以下において詳細に説明され、図面は寸法を描いているわけではない。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1-1】本発明によるシステム例の概要を示す概略的及び概念的な図。

【図1-II】本発明によるシステム例の概要を示す概略的及び概念的な図。

【図2A】本発明の一例による検査結果を示す図。

【図2B】本発明の一例による検査結果を示す図。

40

【図2C】本発明の一例による検査結果を示す図。

【図2D】本発明の一形態による超音波の放出及び応答の例についての概念図。

【図3A】本発明による方法を実行する動作例を示すフローチャート。

【図3B】本発明による方法を実行する動作例を示すフローチャート。

【図3C】本発明による方法を実行する動作例を示すフローチャート。

【図4】インサイト超音波治療圧力を得る方法例のフローチャート。

【発明を実施するための形態】

【0016】

図1には、超音波に基づく頭蓋内の超音波血栓溶解(STL)治療及び超音波量の事前定量化のための装置100が、例示的及び非限定的に示されている。

50

【0017】

装置100は超音波スキャナ102を含み、超音波スキャナは、コンソール104と、撮像治療超音波プローブ106とを更に含む。コンソール104は、送受信ビームフォーマ108と、超音波スキャナ制御ユニット110とを含む。コンソール104は、典型的には、他のコンポーネントを含み、他のコンポーネントは、インタラクティブ・ユーザー・コントロール及びディスプレイ等であり、それらは図示されていない。コンソール104の中には、制御論理部が組み込まれており、制御論理部は、例えば、1つ以上の集積回路、及び、ソフトウェア、ハードウェア及びファームウェアの任意の組み合わせであってもよい。

【0018】

装置は、ヘッド・フレイム、ヘッド・キャップ、ヘッドバンド又はヘッドセット(図示せず)を有し、急性虚血性脳卒中の診断を受ける患者などのような医学的治療を受ける者の頭部にプローブ106を固定する。頭蓋検査及び治療のためのそのようなヘッドピースは良く知られており、例えば、本件と同様に譲渡された次の文献に示されている：

米国特許出願公開第2012/0165670号(Shi et al.)；及び

米国特許出願公開第2010/0160779号(Browning et al.)。

【0019】

プローブ106は、超音波量の事前定量化及び薬の輸送の双方に関し、1つのワイドバンド超音波トランスデューサ118を含み、潜在的に、既存の超音波システム又はスキャナによる実現を許容する。トランスデューサ118は、こめかみにプローブ106を取り付ける際にヘッドセットが印加する力により、頭部114の側頭骨120に対して固定される。凝血塊までの距離が短い側頭窓(The temporal window)が選択される。凝血塊により誘発される閉塞性及び/又は虚血性の領域が、コンピュータ断層撮影(CT)、磁気共鳴撮像(MRI)又は同じプローブ106を用いた超音波を利用して、位置決めされてもよい。代替的に、同心状に並ぶ個別的なトランスデューサが、同じこめかみ120に対して提供され、一方は事前の定量化/予備的な段階のためのものであり、選択的に、先行するパラメータ決定段階におけるものであり、他方は治療段階のためのものである。別の代替例として、対応する検査及び治療トランスデューサの個々のプローブは、同側で(ipsilaterally)順番に使用されてもよい。検査及び/又は治療のためであってもなくても、トランスデューサ118は、トランスデューサ要素の一次元アレイから構成されることが可能である。体積インテロゲーションの場合、二次元マトリクス・アレイが使用可能である。同様に、この種のアレイは治療に使用することも可能である。

【0020】

医学的治療の前に使用されるマイクロバブル励起モードでは、プローブ106は、複数の方向122にライン・スキャンを順に実行することで為されるセクター・スキャンに使用される。励起モードは、患者が居合わせる予備的段階でも使用され、それは、選択的に、事前パラメータ決定段階(後述)である。複数の超音波パルスは、ライン・スキャンの各々について順に発せられる。例えば、60度の角度広がり125を有するセクター・パターン124において、20個の方向122が使用され、方向ごとに少なくとも2つのパルスがある。別の例として、使用される角度広がり125は、40ないし80度の範囲内の任意の値であることが可能である。複数の方向122は、集団で、平面状で或る深さを有する関心領域(ROI)126をカバーするが、本技術は立体的な関心領域(関心体積)をカバーするように拡張されることが可能である。ROI126は、患者の頭部114内の脳内の血管のような内腔129の障害128；血管129の他の部分131；隣接する血管134の中のバブルの循環132；及び、血管129に対する隣接する毛細血管136におけるバブルの循環133等の各々を含む又はそれらを通り抜ける程度に十分大きく設定される。図1に示されるように、血流方向137において、血管が狭まっており且つ下流側でマイクロバブルがまばらであることから裏付けられるように、血管129内の流れはかなり遮られている。代替的に、閉塞は全体的であるとしても可能である。

【0021】

側頭骨補償のための入力データを生成するために、STL治療シーケンスとは異なる特定

10

20

30

40

50

の励起シーケンスが使用される。信号処理は、組織信号を除外し、マイクロバブル・キャビテーション信号(the microbubble cavitation signal)のみを残す。後者の信号の超高調波(an ultraharmonic)のエネルギーが算出され、その後者の信号は上記の励起モードの関数である。

【0022】

より具体的には、励起シーケンスは、セクター・パターン124の複数の方向122の各々において、少なくとも2つの「カラー・ドップラ」問い合わせパルス又は同様なパルス138,140を含む。各パルス138,140は10ないし40 μ s(マイクロ秒)の時間長206である。図1に示される一番上のパルス138は、例えば、1.6MHzで20 μ s長である32サイクル・パルスである。パルス138の後に、例えば60-100 μ s長のリスニング期間が続く、その長さは撮像深度に依存する。パルス138は、ROI126におけるマイクロバブル144の振動142を引き起こす。返ってくるキャビテーション信号146は、ハーモニック148、サブ・ハーモニック150及びウルトラ・ハーモニック152の周波数成分を含む。キャビテーション信号146は、リスニング期間の間に取得される。セクター・スキャンでは、それぞれ放出される問い合わせパルス138,140について、1つの信号146が得られる。問い合わせパルス138,140の励起圧力振幅又は「励起パルス振幅」は、セクター・スキャンの間中、一定に維持される。後述されることではあるが、励起圧力振幅は、セクター・スキャン毎に変えられる。

10

【0023】

所与の方向122の問い合わせパルス138,140はペアにされ、一方のパルスが他方のパルスから減算される(154)。この処理は、静的な組織信号を除去し、それにより、マイクロバブル固有のキャビテーション信号のみを残す。

20

【0024】

バンドパス・フィルタリング158は、ウルトラ・ハーモニック信号160をもたらす。フィルタは、ウルトラ・ハーモニック周波数を中心とし、その周波数は、マイクロバブル励起モードで使用されるパルス138,140の中心周波数の1.5倍である。

【0025】

信号160の二乗値(すなわち、振幅162又は圧力値)は、信号のエネルギー166を算出するために合計される(164)。

【0026】

このようにして、複数の方向122の各々について、ローカルなウルトラ・ハーモニック・エネルギー166が算出される。ローカルなウルトラ・ハーモニック・エネルギー166は、グローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号をもたらすように平均化される。

30

【0027】

上記の励起モード及びウルトラ・ハーモニック計算は、「iE33」超音波スキャナで実現されている。個々のセクター・スキャンの問い合わせパルス138,140の励起パルス振幅200は、アコースティック出力パラメータ「Atten」により制御される。より高い「Atten」であるほど、超音波励起パルスは、圧力振幅に関して低い。

【0028】

このアプローチの実用性を検証するために、フロー・ファントム170とともに幾つかの体外実験が実行され、実験では所定の濃度のマイクロバブルが一定の流速で循環され、(生体組織擬態材料から形成される)ファントム及び管174が、撮像され、かつ、増加する圧力振幅の励起パルスに委ねられ、各セクター・スキャンは一連のそのようなスキャンである。フロー・ファントム170は、後述するように、選択的に、如何なる患者にも依存しないパラメータ決定段階で使用され、その決定段階では、何らかのターゲットとされる又は所望の安全性及び実効レベルに対して、治療中にローカルに適用される超音波圧力を設定するために、測定の実行が可能である。

40

【0029】

図2Aは、3つの異なるマイクロバブル濃度で(「Atten」による)励起パルス振幅200の関数として算出されたグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号202を示す。特に、より高い励起パルスであるほど(Attenが低い値である場合)、ウルトラ・ハーモニッ

50

クのエネルギー・レベルは(近似的に、Atten48に至るまで)高くなる。この値の後、ウルトラ・ハーモニックのエネルギー・レベルは減少する。

【0030】

検査された3つのマイクロバブル濃度レベル(リットル当たり0.11ミリリットル(ml/l), 0.3ml/l, 1ml/l)により示されるように、励起パルスの振幅200の関数としてのウルトラ・ハーモニック・エネルギー202の全体的な形状は、マイクロバブル濃度から非常に独立している。

【0031】

これは重要な特徴であり、なぜなら、凝血塊/ターゲット・ゾーン/治療領域が存在している脳内領域でのマイクロバブル濃度は未知だからである。125ml/minの流速が、3つのマイクロバブル濃度の全てについて、一定に維持されていた。

10

【0032】

図2Bは、(「Atten」による)励起パルス振幅200の関数として算出されたグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号202を示す。図2Aにおける流速は毎分125ミリリットル(ml/min)であったが図2Bでは、50ml/minの流速でのグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号202を示す。

【0033】

改めて留意すべきことは、グローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号202の挙動、及び、カーブの全体的な特徴は、流速という別のパラメータについても独立していると考えられる点である。

20

【0034】

これも重要であり、なぜなら、凝血塊/ターゲット・ゾーン/治療領域が存在している脳内領域でのマイクロバブル流速は未知だからである。マイクロバブル濃度は、2つの異なる流速に関し、一定に維持されていた。

【0035】

図2Cは、この例では超音波スキャナ・ゲイン203の関数として算出されたグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号202を示す。所与の流速及びマイクロバブル濃度に関し、推定値はスキャナ102の設定から独立しているように考えられ、この点も重要な条件である。

【0036】

30

上述したように、励起振幅200は、マイクロバブル励起モードにおいて、セクター・スキャン毎に変えられる。これは、図2A及び図2Bのピークを発見するために行われ、ピークは、励起振幅200全体にわたるグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号202の最大値に対応する。言い換えれば、「最大グローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号202(MGUE)」は、所与のフロー・ファントム170においてAtten48という一定の励起パルス振幅200において常に発見される。(超音波照射されるマイクロバブルが振動する場所である)組織擬態材料内のフロー・チューブ174とトランスデューサ表面との間における組織擬態材料の超音波減衰は、測定されることが可能であり従って既知であるので、フロー・チューブ内で(Atten48でのMGUEに到達する)ローカルに励起するバブルに応答する「特定の」ローカル超音波圧力は、固有の一定値であり、単に、「MGUEインサイトウ・アコースティック圧力(the MGUE in situ acoustic pressure)」と言及されてもよい。

40

【0037】

「MGUEインサイトウ・アコースティック圧力」は、上記のフロー・ファントム設定及び実験手順を利用して決定されることが可能である点に、留意すべきである。

【0038】

「MGUEインサイトウ・アコースティック圧力」は、特定の超音波周波数で超音波照射される特定のタイプのコントラスト・マイクロバブルに関して固有であると考えられ、マイクロバブル濃度(図2A)及び流速(図2B)に加えて、スキャナ・ゲイン(図2C)のようなスキャナ受信パラメータにも依存しない。

【0039】

50

トランスデューサ表面(或いは、人体表面)から、人体内の関心領域(ROI)までに超音波が進行する間に、トランスデューサ表面とROIとの間の減衰は、通常、未知である。

【0040】

「インサイトウ・アコースティック圧力閾値(the threshold in situ acoustic pressure)」の一意性は、減衰の判定に使用されることが可能である：

A. スキャナー・パワー出力(即ち、励起パルス振幅200)を調整し(増加又は減少させ)、ROI内に位置するバブルのみから散乱されるグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号の最大値に到達させることにより、ROI内のローカル・アコースティック圧力を、既知の「MGUEインサイトウ・アコースティック圧力」に設定することが可能である。

【0041】

B. 減衰は、ROI内の「MGUEインサイトウ・アコースティック圧力」に対する、トランスデューサ表面における既知の最終的なアコースティック圧力の比率として推定される。

【0042】

このようにして、治療で遭遇する減衰が判定されると、任意の所望のインサイトウ・アコースティック圧力を達成する励起振幅は、容易に算出される。スキャナ出力パワーについての上記の調整は、セクター・スキャン毎に反復的に実行され、その患者116に関わる前のパラメータ決定段階で、フロー・ファントム170とともに選択的に実行される。しかしながら、これは、事前の治療で患者116に超音波照射する場合には、予備的段階で後に実行される。

【0043】

これらの文脈及び一実施形態では、励起振幅200は、セクター・スキャン毎に徐々に増やされる。現在の反復(すなわち、セクター・スキャン)についてのグローバル信号202が、直前の反復のものを越えない場合、停止ポイントに到達している。例えば、予備的段階において、現在の又は直前の励起振幅200が、例えば、障害物128の場所で、0.8MPaという「MGUEインサイトウ・アコースティック圧力」に対応する場合、スキャナからの励起振幅200は半分に減らされ、それにより、STL治療は、0.4MPaでの個々の治療圧力とともに実行されることが可能になる。従って、治療振幅は、現在又は直前の励起振幅200に比例するように基づいてよい。現在及び直前の励起振幅200は、その間の増加分により互いを基礎とするので、治療振幅は、何れかの励起振幅に基づくものとして特徴付けられてよい。

【0044】

励起モードの最中の励起振幅200の増加は、線形又は指数関数的であることが可能である。線形増加プロトコルは、増加が等しい増分にあるように、励起モード全体において継続されることが可能である。

【0045】

しかしながら、他の実施形態では、ピークの他方側からピークを探すために、励起振幅200が徐々に減らされてもよい。

【0046】

一実施形態では、増加モード204が存在し、そのモードでは励起振幅200は徐々に増加し、また、減少モード208が存在し、そのモードでは励起振幅200は徐々に減少し、一方のモードから他方への切り替えは選択可能である。これら2つのモードは、しばしば、inc/decモード204,208としてまとめて言及される場合があり、それらは所与の時点で「増加」又は「減少」であるように設定される。

【0047】

図2Dを参照すると、ピーク検出の微調整が実現又は選択される場合、微調整は、その微調整の過程におけるモード204,208の切り替えを含むことが可能である。

【0048】

更に図2Dを参照すると、矢印210で示されるような増加モード204において、3つの連続的なセクター・スキャンが為され、それら是对応するグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー信号212, 216, 220をもたらす。説明の簡明化のため、図2Dでは、インクリメント・サイズは誇張されている。中間のエネルギー216は先行する反復のものを越えてい

10

20

30

40

50

るので、停止基準は充足されていない。次の反復では、最終的なエネルギー220は先行する反復のものを越えておらず、そのため、停止基準を充足している。しかしながら、ピークはバイパスされている。

【0049】

2つのグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー224, 228についても同様に、現在の反復はピークをバイパスしており、直前の反復はピークに到達していない。

【0050】

従って、第1エネルギー224を越えていない第2エネルギー28により、停止条件は充足されているが、ピーク判定は粗い。

【0051】

矢印230により示される減少モード208でもまさに同様に、グローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー232-248がそれぞれ示されている。

【0052】

ピークは、越えられることはない又は少なくとも維持されることはない励起振幅を表現するものであり、治療のためのオペレーション圧力振幅は、安全のため、十分に低くすることが可能であるので、比較的粗い判定が利用可能である。

【0053】

インクリメントを細かくすることにより、判定は改善されることが可能であるが；それは、収束時間の長期化とトレードオフとなり、収束までの期間の長期化は、患者116とともに行う及び患者116に関わる予備的段階では特に回避されるべきである。

【0054】

微調整オプションの一例は、停止条件に到達した場合に、直前の反復の振幅まで戻ることである。その後の振幅は、図2Dの中央のエネルギー216に対応する。その地点では、同じ増加モード104で、より細かいインクリメントとともに1つの反復の実行が可能である。1つの反復がエネルギー202において減少する結果となった場合、そのモード204は減少モード208に切り替えられる。進行する検査は、同じ小さなデクリメントとともに、モード208に切り替わって継続する。一方、1つの反復が、エネルギー224, 228の場合のように、エネルギー202の増加をもたらす結果となる場合、進行する検査は、同じ増加モード204で、より小さなインクリメントで継続する。

【0055】

別の微調整のオプションは、直前の反復への復帰を行わないものである。その代わりに、停止ポイントに到達すると、モード204, 208が切り替えられ、進行する反復は、より小さなインクリメント/デクリメントとともに継続することが可能である。

【0056】

一実施形態では、予備的段階で定量化される又は微調整で指定される圧力振幅に基づき且つそれを上回らない圧力振幅で、治療超音波が自動的に及びシームレスに適用される。

【0057】

様々なケースについて一般化される詳細を提供するアルゴリズム例300が、以下のフローチャート3A-3Cに提示される。

【0058】

図3Aに関し、トランスデューサ118が、患者116の側頭骨120に取り付けられる(ステップS302)。障害物128を含む詰まっている領域が特定される(ステップS304)。マイクロバブル注入が開始される(ステップS306)。マイクロバブルを担う液体の注入は、静脈内に配置されるカテーテルを送り込むポンプを利用して自動的に行うことが可能である。代替的に、溶液(solution)が注射器で手動で直接的に注入されることが可能である。ROI126は、ユーザー・コントロール及びディスプレイを反復的に利用して選択されてよい(ステップS308)。アルゴリズム300についての多数の値が初期化され(ステップS310)、多数の値は、方向固有のエネルギー測定値の目下の総和；現在のdec/incモード204, 208；現在のinc/decサイズ又は数式；現在の励起振幅(EA)200；方向122の個数；及び、方向の角度間隔などを含む。以前のEAや、現在及び過去のグローバル・ウルトラ・ハーモニック・エネルギー(GUEs)等

10

20

30

40

50

のような幾つかの変数はクリアされる(ステップS312)。次に、図3Bで詳細に説明されるサブルーチンAが実行される。サブルーチンAはセクター・スキャンを実行する。そして、セクター・スキャンに基づいて、現在のGUEが以前のGUEを越える場合(ステップS314)、以前のEAは現在のEAに等しく設定される(ステップS316)。同様に、以前のGUEが現在のGUEに等しく設定される(ステップS318)。現在のinc/decモードが増加モード204である場合(ステップS319)、EAはインクリメントされる(ステップS320)。そうでない場合、現在のinc/decモードが増加モード204でない場合(ステップS319)、それは減少モード208であり、EAがデクリメントされる(ステップS322)。何れにせよ、ステップ312の後に続くサブルーチンAを実行するステップに戻る。一方、現在のGUEが以前のGUEを越えない場合(ステップS314)、エントリー・ポイントBにより、図3Cのフローが実行される。

10

【0059】

図3B、すなわちサブルーチンAに関し、プロセスは、第1方向122にあることを指し示す(ステップS324)。第1問い合わせパルス138が発行される(ステップS326)。エコー・バックされるキャピテーション信号146が受信される(ステップS328)。キャピテーション信号146は記録される(ステップS330)。第2問い合わせパルス140が発行される(ステップS332)。エコー・バックされるキャピテーション信号146が受信される(ステップS334)。2つのキャピテーション信号146の間の差分が算出される(ステップS336)。ウルトラ・ハーモニック信号を取り出すために、差信号は、バンドパス・フィルタリングされる(ステップS338)。深度方向で取り出された信号の振幅は二乗される(ステップS340)。二乗されたものの総和がとられる(ステップS342)。信号エネルギーは、その総和に基づいて算出される。算出されたエネルギーは、現在の総和に加算される(ステップS346)。現在の方向122が最後の方向でない場合(ステップS348)、現在の方向がインクリメントされ(ステップS350)、ステップS326の問い合わせパルス発行ステップに戻る。

20

【0060】

そうでない場合、現在の方向122が最後の方向である場合(ステップS348)、現在の総和は、現在のGUEを導出する際に、加算の数で除算される(ステップS352)。現在のGUE及び現在のEAの双方は保存される(ステップS354)。

【0061】

図3Cに関し、微調整が実行されないという理由で定量化は継続しない場合(ステップS356)、或いは、微調整は十分に完了していることに起因して定量化は継続しない場合(ステップS358)、アルゴリズム300は終了し、治療振幅は、アルゴリズムの結果に基づいて決定される。そうでない場合、微調整が進められる場合(ステップS356、S358)、増加モード240におけるインクリメントのサイズ又は減少モード208におけるデクリメントのサイズが、減らされる(ステップS360)。微調整が現在のモード204、208の方向で進行する場合(ステップS362)、現在のEAは先行するEAの値に設定される(ステップS364)。プロセスは、現在のinc/decモードが増加モード204であるか否かを検査する(ステップS366)。そうである場合、EAはインクリメントされる(ステップS368)。そうでない場合、EAはデクリメントされる(ステップS370)。何れの場合でも、そこでサブルーチンAが実行され、それにより、セクター・スキャンを実行する。現在のGUEは以前のGUEに等しいか否かが検査される(ステップS372)。そうである場合、プロセスは、inc/decモード検査ステップS366に戻るように分岐する。一方、現在のGUEが以前のGUEに等しくない場合(ステップS372)、現在のGUEが以前のGUEを越えているか否かが検査される(ステップS374)。現在のGUEが以前のGUEを越える場合(ステップS374)、エントリー・ポイントCにより、図3Aに示されるメイン・ルーチンのステップS316に至る。そうでない場合、現在のGUEが以前のGUEを越えない場合(ステップS374)、現在のEAは以前のEAに等しく設定される(ステップS376)。現在のinc/decモード204、208は切り替えられ(ステップS378)、エントリー・ポイントCにより、図3Aに示されるメイン・ルーチンのステップS316に至る。そうでない場合、微調整が、現在のモード204、208の方向では進められないが、反対方向に進行する場合(ステップS362)、プロセスは、モード切替ステップS378に進むように分岐する。

30

40

【0062】

50

図4は、ターゲットのインサイトウ治療圧力を達成するための用量定量化方法400を示す。図3A、図3B及び図3Cにおけるアルゴリズム300のための方法は、(複数の)反復の中で停止ポイントを判定しているが、停止ポイントへの到達それ自体は、ローカルなインサイトウ圧力が何であるかを告げてはいない。用量定量化方法400は、上記のアルゴリズム300を利用して、インサイトウ圧力の臨床判断を可能にするために、ファントムにおける事前手順を利用する。方法400においては、ファントム管174が提供される(ステップS404)。それらはフロー・ファントム170の中に導入される(ステップS408)。懸濁液(a suspension)中のマイクロバブル172が、ファントム管174を通じて循環される(ステップS412)。既知の減衰係数及びレイヤ深度に基づいて、ファントム管174に対する超音波の経路での減衰が計算される(ステップS416)。MGUEが決定されるまで、適用される超音波圧力は、セクター・スキャン毎に反復的に増えてゆく(ステップS420)。算出された減衰及び現在の超音波圧力設定に基づいて、ローカル・インサイトウ圧力が算出される(ステップS424)。治療を受ける患者116に超音波を適用することにより、アルゴリズム300は予備的段階で実行される(ステップS428)。現在の超音波圧力設定及び既に算出されたローカル・インサイトウ圧力は、現在の減衰を計算するために使用される(ステップS432)。圧力ファクタが、現在の減衰から算出される(ステップS436)。例えば、現在の減衰(デシベル値)が20で除算され、その結果が、圧力ファクタを提供するために10の累乗として使用される。治療のためのターゲット・インサイトウ圧力が選択される(ステップS440)。調整された圧力設定をもたらしするために、選択された圧力には、圧力因子が乗算される(ステップS444)。治療のために利用可能な励起圧力振幅は、調整された圧力設定に比例している(ステップS448)。

10

20

30

40

50

【0063】

超音波・頭蓋内・超音波血栓溶解・圧力振幅は、増加及び/又は減少モードを有する超音波スキャナ制御ユニットを利用することにより事前に定量化され、その超音波スキャナ制御ユニットは：放出される超音波によりバブルの振動が引き起こされる場所へ放出される超音波の圧力振幅を徐々に及び個別に増加又は減少させるように、現在のモードに関し、反復的に、妨害されている場所を問い合わせ；反復毎に、放出された超音波のエコーから、信号エネルギーの大きさを導出し；定量化のために、直前の反復と比較して、上記の振幅の増加に至らなかった反復を自動的に識別する。問い合わせは、障害物；血管の別の部分；及び、隣接する血管ないし隣接する毛細血管を含む又は通る領域に及ぶように設計される。問い合わせは、障害物；血管の別の部分；及び、隣接する血管ないし隣接する毛細血管を含む又は通る領域に及ぶ。導出は、超音波信号に基づくことが可能であり、バンドパス・フィルタリングを利用して、静的な成分を除去するように差分化された応答信号から、超音波信号を取り出す。

【0064】

以上、本発明が上記の記述及び図面で図示及び説明されてきたが、そのような図示及び説明は例示的ないし具体例であり且つ限定ではないように考えられるべきであり；本発明は開示された実施形態に限定されない。

【0065】

例えば、何分か毎に(例えば、10分毎に)又は所定のインターバルで、STL治療が一時的に停止され、アルゴリズム300が実行され直され、例えば、ヘッドセットの動き又はトランスデューサの配置を補償してもよい。

【0066】

開示される実施形態に対する他の変形例が、添付の特許請求の範囲、図面及び明細書を参照することにより、請求項に係る発明を実施する当業者により理解及び把握されることが可能である。特許請求の範囲において、「有する(comprising)」という言葉は他の要素又はステップを排除しておらず、「或る("a" or "an")」という不定冠詞的な語は複数個存在することを排除していない。「例(exemplary)」という言葉は、「具体例、インスタンス又は例示としての役割を果たす」という意味で本願では使用されている。「例」として記述される如何なる実施形態も、他の実施形態を上回る好ましい又は有利なものとして解釈される必要はなく、及び/又は、他の実施形態の特徴を組み込むことを排除するよ

うに解釈される必要もない。請求項における如何なる参照符合も(存在する場合)、範囲を限定するように解釈されるべきでない。

【 0 0 6 7 】

コンピュータ・プログラムは、光記憶媒体又はソリッド・ステート媒体等のような適切なコンピュータ読み取り可能な媒体に、瞬時的、一時的又は長期的に保存されることが可能である。そのような媒体は、信号を伝える一時的なものではなく、レジスタ・メモリ、プロセッサ・キャッシュ及びRAM等のようなコンピュータ読み取り可能な媒体の他の形式を含むという意味で非一時的である。

【 0 0 6 8 】

単独のプロセッサ又は他のユニットが、請求項に記載される複数の事項の機能を充足してもよい。所定の複数の事項が互いに異なる従属請求項で引用されているという単なるその事実は、それらの事項の組み合わせが有利に使用できないことを示してはいない。

10

【 図 1 】

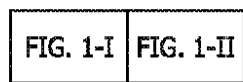


FIG. 1

【 図 1 - I 】

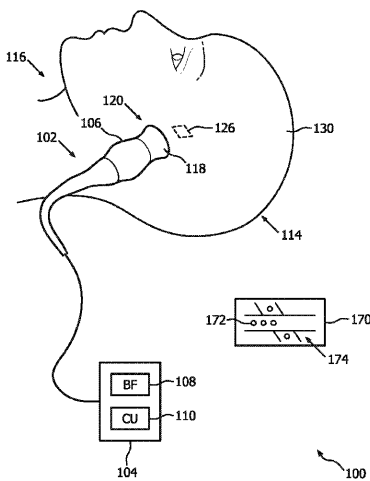


FIG. 1-I

【 図 1 - II 】

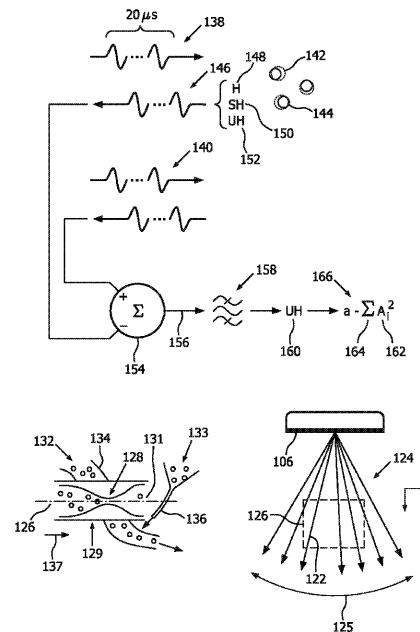


FIG. 1-II

【図 2 A】

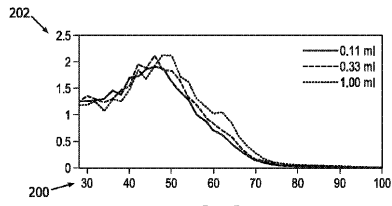


FIG. 2A

【図 2 B】

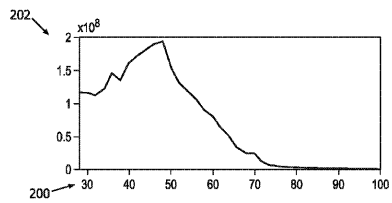
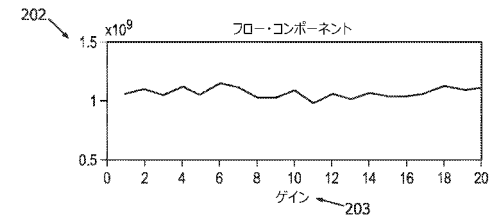
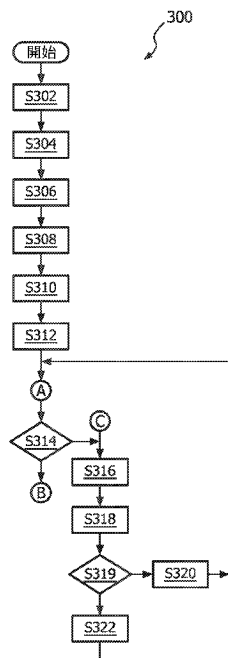


FIG. 2B

【図 2 C】



【図 3 A】



【図 2 D】

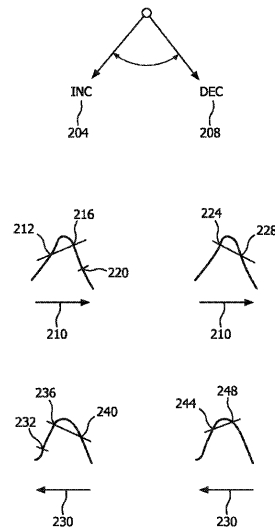


FIG. 2D

【図 3 B】

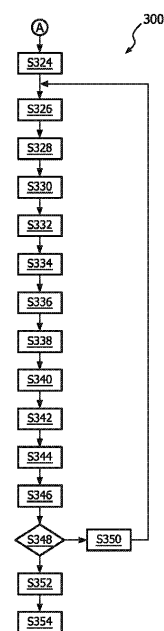
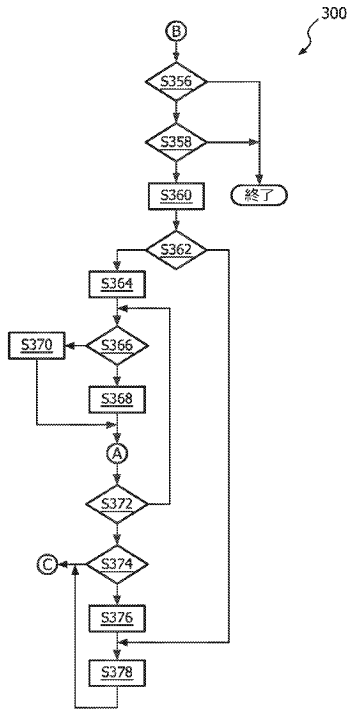
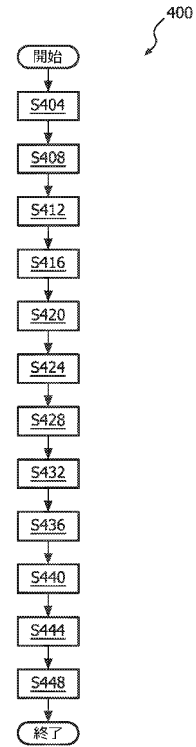


FIG. 3B

【図 3 C】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/059229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B8/08 A61B17/22 A61B8/00 A61N7/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/103469 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; POWERS JEFFREY E [US]; SHAMDASANI) 16 September 2010 (2010-09-16) the whole document	1-4,8,9, 11-14,24
Y	-----	10,19-21
A	-----	5-7, 15-18
Y	US 2012/165670 A1 (SHI WILLIAM TAO [US] ET AL) 28 June 2012 (2012-06-28) cited in the application abstract paragraph [0125] - paragraph [0132] figures 8,9	10,19-21
A	-----	1-21,24
	US 2012/130288 A1 (HOLLAND CHRISTY K [US] ET AL) 24 May 2012 (2012-05-24) the whole document	
	----- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 March 2016		22/03/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Artikis, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/059229

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/006106 A1 (O'REILLY MEAGHAN ANNE [CA] ET AL) 3 January 2013 (2013-01-03) abstract paragraph [0018] - paragraph [0031] figure 3 -----	1-21,24
A	US 6 302 845 B2 (SHI WILLIAM TAO [US] ET AL) 16 October 2001 (2001-10-16) the whole document -----	1-21,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2015/059229**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22, 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy due to the insonification of an obstructed site of a brain lumen for sonothrombolysis or by surgery due to the implicit infusion of microbubbles.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/059229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010103469 A1	16-09-2010	NONE	
US 2012165670 A1	28-06-2012	CN 102576527 A EP 2473993 A1 JP 2013503681 A RU 2012112798 A US 2012165670 A1 WO 2011027264 A1	11-07-2012 11-07-2012 04-02-2013 10-10-2013 28-06-2012 10-03-2011
US 2012130288 A1	24-05-2012	CA 2756038 A1 EP 2413806 A1 US 2012130288 A1 WO 2010108104 A1	23-09-2010 08-02-2012 24-05-2012 23-09-2010
US 2013006106 A1	03-01-2013	CA 2840014 A1 EP 2726152 A1 US 2013006106 A1 WO 2013000091 A1	03-01-2013 07-05-2014 03-01-2013 03-01-2013
US 6302845 B2	16-10-2001	AU 3103099 A US 2001021808 A1 WO 9947045 A1	11-10-1999 13-09-2001 23-09-1999

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100091214

弁理士 大貫 進介

(72)発明者 ザイプ, ラルフ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフェン ハイテック キャンパス ビルディング
5

(72)発明者 シー, ウィリアム タオ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフェン ハイテック キャンパス ビルディング
5

Fターム(参考) 4C160 JJ32 JJ33 JJ35 JJ36 JJ38 MM33

4C601 DD03 DD11 DE06 DE08 FF16

专利名称(译)	基于微泡信号的超声溶栓时间骨厚度校正		
公开(公告)号	JP2017538492A	公开(公告)日	2017-12-28
申请号	JP2017530290	申请日	2015-12-01
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦NV哥德堡		
[标]发明人	ザイプラルフ シーウィリアムタオ		
发明人	ザイプ,ラルフ シー,ウィリアム タオ		
IPC分类号	A61N7/00 A61B8/14		
CPC分类号	A61B8/0808 A61B8/481 A61B8/54 A61B8/587 A61B17/22004 A61B17/2256 A61B2017/22008 A61N7/00 A61N2007/0039 A61N2007/0052 A61B8/085		
FI分类号	A61N7/00 A61B8/14		
F-TERM分类号	4C160/JJ32 4C160/JJ33 4C160/JJ35 4C160/JJ36 4C160/JJ38 4C160/MM33 4C601/DD03 4C601/DD11 4C601/DE06 4C601/DE08 4C601/FF16		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	62/090701 2014-12-11 US		
其他公开文献	JP6574252B2 JP2017538492A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

通过利用具有递增和/或递减模式的超声扫描仪控制单元 (110) 预先量化超声, 颅内, 超声溶栓和压力幅度, 该超声扫描仪控制单元为: 相对于当前模式反复受到干扰, 以逐渐地和逐个地增大或减小发射到所发射的超声波引起气泡振动的位置的超声波的压力幅度 (144)。询问你在哪里; 在每次迭代中, 信号能量的大小都从发出的超声的回声得出; 为了进行量化, 与上一次迭代相比, 未导致上述幅度增加的迭代会自动进行设计用于唯一标识。查询延伸到障碍物; 血管的其他部分; 以及包含或穿过相邻血管或相邻毛细管的区域 (136)。该推导可以基于超声信号, 并且带通滤波被用于从响应信号中提取超声信号, 该超声信号被微分以去除静态分量。

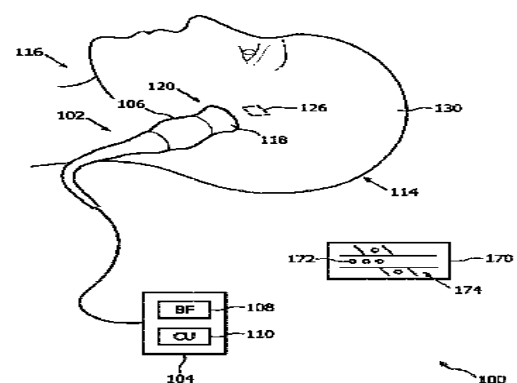


FIG. 1-I