(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110650673 B
(45)授权公告日 2024.04.09

(21)申请号 201780062845.5
(22)申请日 2017.08.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110650673 A
(43)申请公布日 2020.01.03
(30)优先权数据
62/381,423 2016.08.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/049191 2017.08.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/044933 EN 2018.03.08
(73)专利权人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚
专利权人 沃亚格治疗股份有限公司
(72)发明人 K·S·班科维兹
K·H·罗森布洛特 A·P·凯尔斯
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 周阳君
(51)Int.Cl.
A61B 5/00(2006.01)
A61B 5/055(2006.01)
A61B 5/145(2006.01)
A61B 5/1455(2006.01)
A61B 6/03(2006.01)
A61B 6/04(2006.01)
A61B 10/02(2006.01)
(56)对比文件
CN 101801301 A,2010.08.11
CN 102245264 A,2011.11.16
CN 102573979 A,2012.07.11
US 2009131783 A1,2009.05.21
US 6195577 B1,2001.02.27
US 7505807 B1,2009.03.17
US 2009118610 A1,2009.05.07
US 2002019641 A1,2002.02.14 (续)
审查员 薛艳华

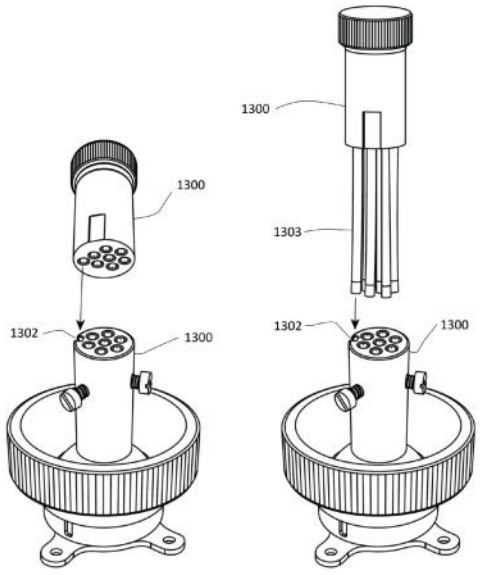
权利要求书2页 说明书24页 附图17页

(54)发明名称

用于生物医学靶向和递送的方法以及用于实践该方法的装置和系统

(57)摘要

本公开提供了用于靶向生物医学系统的方法。主题方法的各方面包括使用与靶向装置兼容的MRI可见样式的轨迹引导件的磁共振成像(MRI)来确定靶向装置的轨迹。靶向生物医学系统可以用于多种目的,包括靶向递送治疗剂、保持治疗性装置、定位治疗性装置和其它用途。还提供了可以用于实践所描述的方法的装置和系统,包括但不限于轨迹引导件和可调节的靶向系统,以及存储指令的非瞬态计算机可读介质,所述指令在由计算装置执行时使得计算装置执行所述方法的步骤。



CN 110650673 B

[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

US 2010162552 A1,2010.07.01
US 2015230871 A1,2015.08.20
WO 0213714 A1,2002.02.21
US 2009112084 A1,2009.04.30
US 2005070920 A1,2005.03.31
JP 2015112360 A,2015.06.22
CN 105377354 A,2016.03.02
CN 102470013 A,2012.05.23
CN 102791185 A,2012.11.21
CN 101918855 A,2010.12.15
CN 105208958 A,2015.12.30

1.一种可调节的靶向系统,所述系统包括:

(a)可调节转台,包括远端、球形端部和从远端延伸到球形端部的多个通道,其中所述通道被配置为将多个MRI可见样式插入到通道中,所述多个MRI可见样式的一端被固定到轨迹引导件的固体支撑件的平坦表面;

(b)基部,包括:

(i)多个环形壁,形成尺寸适于容纳球形端部的插座,

(ii)位于所述多个环形壁之间的多个槽;以及

(iii)与所述环形壁中的至少一个正交的凸缘,用于将所述基部固定到受试者的组织表面;以及

(c)轨迹引导件,包括:

(i)包括平坦表面的固体支撑件;以及

(ii)多个MRI可见样式,每个MRI可见样式包括内腔,所述内腔包括造影剂,其中所述多个MRI可见样式中的每个MRI可见样式的一端固定到平坦表面并且尺寸被设计适于插入到包括多个通道中的可调节转台的每个通道中,所述可调节转台固定到受试者的组织表面,从而允许通过使用MRI成像器可视化插入的MRI可见样式的每个轨迹来靶向所述每个通道。

2.根据权利要求1所述的系统,进一步包括锁定套环,所述锁定套环包括在内表面上的与所述基部的外表面上的螺纹兼容的螺纹,其中使锁定套环在第一方向上转动压缩所述球形端部以将所述可调节转台锁定在期望的轨迹中并且使锁定套环在第二方向上转动解压缩所述球形端部以允许重新靶向所述可调节转台,并且其中使锁定套环在第一方向上转动压缩所述基部和所述锁定套环之间的所述球形端部,以将所述可调节转台锁定在期望的轨迹中。

3.根据权利要求1或2所述的系统,进一步包括锁定套环,所述锁定套环包括在内表面上的与所述基部的外表面上的螺纹兼容的螺纹,其中使锁定套环在第一方向上转动压缩所述球形端部以将所述可调节转台锁定在期望的轨迹中并且使锁定套环在第二方向上转动解压缩所述球形端部以允许重新靶向所述可调节转台,其中使所述锁定套环在第一方向上转动压缩所述插座的所述多个环形壁之间的所述球形端部,以将所述可调节转台锁定在期望的轨迹中。

4.根据权利要求2所述的系统,其中所述可调节靶向系统被配置为使得当固定到受试者的组织表面时,所述基部和锁定套环是离体的。

5.根据权利要求1或2所述的系统,其中所述可调节靶向系统被配置为使得当固定到受试者的组织表面时,所述可调节转台是离体的。

6.根据权利要求1或2所述的系统,其中所述球形端部包括与所述远端相对的包括通向所述一个或多个通道的开口的平坦部分。

7.根据权利要求6所述的系统,其中所述球形端部和所述平坦部分的尺寸被设计成使得当插入到所述插座中时,所述平坦部分与所述基部的底表面齐平。

8.根据权利要求2所述的系统,其中所述锁定套环包括提供抓握的滚花外表面。

9.根据权利要求1或2所述的系统,其中所述基部包括与所述环形壁中的至少一个正交的多个凸缘。

10.根据权利要求1所述的系统,其中所述系统还包括MRI成像器,所述MRI成像器被定

位成当MRI可见样式被插入到所述可调节转台的通道中时,对轨迹引导件的MRI可见样式进行成像。

11.一种可调节的靶向递送系统,所述系统包括:

根据权利要求1-10中任一项所述的可调节靶向系统;以及

递送装置或电极,其尺寸被设计成插入到所述可调节转台的所述多个通道的通道中。

12.根据权利要求11所述的系统,其中所述递送装置或电极包括深度限位器,所述深度限位器被定位在沿着所述递送装置或电极的长度的点处,以防止所述递送装置超过所述点插入到所述通道中。

13.一种自动化的可调节靶向系统,所述系统包括:

根据权利要求11或12所述的可调节靶向系统;

连接到可调节转台并由处理器控制的致动器,所述处理器被编程有指令,当所述指令由所述处理器执行时,使得所述处理器:

基于接收到的插入在通道内的轨迹引导件MRI可见样式的磁共振图像MRI确定可调节转台的通道的轨迹;

将所确定的轨迹与期望的用户输入轨迹进行比较;

基于比较计算将所确定的轨迹与期望的用户输入轨迹对准所需的可调节转台的调节;以及

触发致动器以执行调节,从而将所确定的轨迹与期望的用户输入轨迹对准。

用于生物医学靶向和递送的方法以及用于实践该方法的装置和系统

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年8月30日提交的美国临时专利申请No.62/381,423的权益,该申请通过引用被整体并入本文。

[0003] 关于联邦政府资助研究的声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院授予的批准号P01 CA1 18816的政府支持下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

背景技术

[0005] 使用先进药物和治疗技术的许多生物医学应用仍然需要将药物递送到或将疗法应用于受试者体内的精确位置。因此,无论治疗方式如何,适当的治疗靶向仍然是许多治疗性过程的重要方面。

[0006] 精确靶向有利的生物医学的示例性领域包括神经学医学和神经外科学。例如,由于血脑屏障导致的脑和脊髓受保护的区室化,中枢神经系统失调的治疗可能具有挑战性。在许多情况下,到脑实质中的微量注射是递送药物、病毒载体或细胞移植物的重要过程。由于缺乏足够的精确性以及易于使用的可高效地帮助医疗保健提供者将治疗剂局部递送至脑中的疾病部位,同时最小化对周围脑结构的残留损伤的脑靶向系统,因此许多脑疾病仍未得到治疗。除了药剂递送之外,脑内的神经消融和颅内手术有助于治疗以神经元功能障碍(诸如癫痫)和恶性组织(诸如脑肿瘤)为特征的使人衰弱的神经失调。与精确的药剂递送一样,这些技术需要高水平的准确性才能有效。

[0007] 精确靶向治疗干预的益处不限于神经失调,并且可以基本上包括其中受影响组织的位置或产生疾病的细胞的起源是已知的任何治疗范例。

发明内容

[0008] 本公开提供了用于靶向生物医学系统的方法。本方法的各方面包括使用与靶向装置兼容的MRI可见样式的轨迹引导件的磁共振成像(MRI)来确定靶向装置的轨迹。靶向生物医学系统可以用于各种目的,包括靶向递送治疗药物、保持治疗装置、定位治疗装置和其它用途。还提供了可以用于实践所描述的方法的装置和系统,包括但不限于轨迹引导件和可调节的靶向系统,以及存储指令的非瞬态计算机可读介质,所述指令在由计算装置执行时使得计算装置执行所述方法的步骤。

[0009] 本公开的各方面包括磁共振成像(MRI)辅助靶向受试者的期望区域的方法,该方法包括:将包括通道的可调节转台定位在受试者的组织表面上;在可调节转台的通道内插入轨迹引导件的MRI可见样式;使用MRI成像器可视化MRI可见样式;基于可视化确定通道的轨迹;以及基于所确定的通道的轨迹调节可调节转台以靶向受试者的期望区域。

[0010] 在一些实施例中,可调节转台离体定位。在一些实施例中,该方法还包括将基部固定到受试者的组织表面并将可调节转台安装到基部。在一些实施例中,基部离体定位。在一

些实施例中,基部包括凸缘,并且固定包括通过凸缘安装紧固件以将基部固定到受试者的组织表面。在一些实施例中,该方法还包括在调节之后将可调节转台锁定就位。在一些实施例中,锁定包括拧紧锁定套环以在锁定套环和基部之间压缩可调节转台。在一些实施例中,锁定包括拧紧锁定套环以在基部的多个环形壁之间压缩可调节转台。在一些实施例中,通道不与转台同轴。在一些实施例中,调节包括相对于可调节转台的长轴的侧倾调节。在一些实施例中,调节包括相对于可调节转台的长轴的角度调节。在一些实施例中,可调节转台包括多个通道。在一些实施例中,轨迹引导件包括多个MRI可见样式。在一些实施例中,轨迹引导件具有的样式的数量与可调节转台具有的通道的数量相同。

[0011] 本公开的各方面包括磁共振成像(MRI)辅助递送药剂或电流到受试者的期望区域的方法,该方法包括:根据上述方法中的任何方法靶向受试者的期望区域;在调节后从通道中移除MRI可见样式;以及将药剂或电流通过通道递送到受试者的期望区域。

[0012] 在一些实施例中,该方法包括MRI辅助递送药剂,并且递送包括将含有药剂的递送装置插入到通道中。在一些实施例中,递送装置包括针或套管。在一些实施例中,药剂是基因疗法载体。在一些实施例中,递送装置包括位于沿着递送装置的长度的点处的深度限位器(depth stop),以防止递送装置插入到通道中经过所述点。在一些实施例中,该方法包括MRI辅助递送电流,并且递送包括将电极插入到通道中。在一些实施例中,电极包括位于沿着电极的长度的点处的深度限位器,以防止电极通过所述点插入到通道中。

[0013] 本公开的各方面包括磁共振成像(MRI)辅助递送药剂或电流到受试者的期望区域的方法,该方法包括:将包括多个通道的可调节转台定位在受试者的组织表面上;在可调节转台的多个通道中的每个通道内插入轨迹引导件的多个MRI可见样式中的每一个;使用MRI成像器可视化多个MRI可见样式;基于可视化确定多个通道中的两个或更多个通道的轨迹;识别两个或更多个通道中具有最接近受试者的期望区域的轨迹的通道;以及通过具有最接近受试者的期望区域的轨迹的通道递送药剂或电流。

[0014] 在一些实施例中,该方法还包括基于所确定的识别出的通道的轨迹来调节可调节转台,以将所述通道靶向到受试者的期望区域。

[0015] 本公开的各方面包括用于磁共振成像(MRI)辅助靶向受试者的期望区域的轨迹引导件,包括:包括平坦表面的固体支撑件;包括内腔的MRI可见样式,所述内腔包括造影剂,其中MRI可见样式的一端固定到平坦表面并且尺寸被设计适于插入到固定到受试者的组织表面的可调节转台的通道中,从而允许通过使用MRI成像器可视化插入的MRI可见样式的轨迹来靶向该通道。

[0016] 在一些实施例中,轨迹引导件包括多个MRI可见样式。在一些实施例中,多个MRI可见样式包括相对于平坦表面的几何中心对称地固定到平坦表面的两个或更多个样式。在一些实施例中,多个MRI可见样式包括相对于多个样式中的一个或多个样式非对称地固定到平坦表面的至少一种样式。在一些实施例中,至少一个MRI可见样式垂直于平坦表面固定。在一些实施例中,至少一个MRI可见样式以喇叭角度固定到平坦表面。在一些实施例中,固体支撑件包括与平坦表面相对的开口,该开口邻接固体支撑件内的空隙(void),该空隙与MRI可见样式的内腔相邻,从而允许进入到空隙和内腔。在一些实施例中,轨迹引导件还包括用于封闭开口的帽。在一些实施例中,帽和开口包括兼容的螺纹。在一些实施例中,造影剂包含钆。

[0017] 本公开的各方面包括可调节靶向系统,该系统包括:可调节转台,包括远端、球形端部和从远端到球形端部延伸的一个或多个通道;基部,包括:形成尺寸被设计成容纳球形端部的插座的多个环形壁、环形壁的外表面上的螺纹;位于多个环形壁之间的多个槽;以及与至少一个环形壁垂直的用于将基部固定到受试者的组织表面的凸缘;以及锁定套环,包括在内表面上的与基部的外表面上的螺纹兼容的螺纹,其中在第一方向上转动锁定套环压缩球形端部以将可调节转台锁定在期望的轨迹中并且在第二方向上转动锁定套环解压缩球形端部以允许重新靶向可调节转台的轨迹。

[0018] 在一些实施例中,在第一方向上转动锁定套环压缩基部和锁定套环之间的球形端部,以将可调节转台锁定在期望的轨迹中。在一些实施例中,在第一方向上转动锁定套环压缩插座的多个环形壁之间的球形端部,以将可调节转台锁定在期望的轨迹中。在一些实施例中,可调节靶向系统被配置为使得当固定到受试者的组织表面时,基部和锁定套环是离体的。在一些实施例中,可调节靶向系统被配置为使得当固定到受试者的组织表面时,可调节转台是离体的。在一些实施例中,球形端部包括与远端相对的包括通向一个或多个通道的开口的平坦部分。在一些实施例中,球形端部和平坦部分的尺寸被设计成使得当被插入到插座中时,平坦部分与基部的底表面齐平。在一些实施例中,锁定套环包括滚花外表面以提供抓握。在一些实施例中,基部包括与至少一个环形壁正交的多个凸缘。在一些实施例中,该系统还包括根据上述任何一个的轨迹引导件。在一些实施例中,该系统还包括MRI成像器,当MRI可见样式被插入到可调节转台的通道中时,该MRI成像器被定位成对轨迹引导件的MRI可见样式进行成像。

[0019] 本公开的各方面包括可调节的目标递送系统,该系统包括:根据上述任何一个的可调节靶向系统;以及尺寸被设计成适于插入到可调节转台的一个或多个通道中的递送装置或电极。

[0020] 在一些实施例中,递送装置或电极包括位于沿着递送装置或电极的长度的点处的深度限位器,以防止将递送装置插入到一个或多个通道中经过所述点。

[0021] 本公开的各方面包括:存储指令的非瞬态计算机可读介质,所述指令在由计算装置执行时使计算装置执行以下步骤:接收插入在可调节转台的通道内的轨迹引导件MRI可见样式的磁共振图像(MRI);基于接收到的MRI确定通道的轨迹;将确定的轨迹与期望的用户输入轨迹进行比较;基于比较计算将所确定的轨迹与期望的用户输入轨迹对准所需的可调节转台的建议的调节;以及显示建议的调节。

[0022] 本公开的各方面包括自动可调节靶向系统,该系统包括:根据上述那些的可调节靶向系统;连接到可调节转台并由处理器控制的致动器,所述处理器被编程有指令,当指令有处理器执行时,使处理器:基于接收到的插入在通道内的轨迹引导件MRI可见样式的磁共振图像(MRI)确定可调转转台的通道的轨迹;将确定的轨迹与期望的用户输入轨迹进行比较;基于比较计算将所确定的轨迹与期望的用户输入轨迹对准所需的可调节转台的调节;以及触发致动器以执行调节,从而将所确定的轨迹与期望的用户输入轨迹对准。

附图说明

[0023] 图1描绘了根据本文描述的实施例的将装置靶向期望区域的方法。

[0024] 图2描绘了根据本文描述的实施例的将装置瞄准期望区域同时避开障碍物的方

法。

[0025] 图3描绘了根据本文描述的方法的实施例的多通道靶向装置的通道选择。

[0026] 图4A-4F提供了如本文所述的转台或轨迹引导件样式内的通道的示例性布置。

[0027] 图5A、5B描绘了具有平行和非平行通道的靶向装置转台。

[0028] 图6A、6B描绘了根据本文描述的实施例的靶向引导件及其剖视图。

[0029] 图7A、7B描绘了根据本文描述的实施例的具有多个MRI可见样式的靶向引导件。

[0030] 图8A、8B描绘了如本文所述的靶向装置的可调节转台。

[0031] 图9A、9B描绘了如本文所述的组装和未组装的多部件靶向装置。

[0032] 图10描绘了如本文所述的多部件靶向装置的基部。

[0033] 图11描绘了被配置用于附接到如本文所述的多部件靶向装置的基部的帽。

[0034] 图12描绘了具有非对称凹槽的靶向装置的可调节转台。

[0035] 图13描绘了根据本文描述的实施例的轨迹引导件和靶向装置系统。

[0036] 图14A-14C描绘了根据本文描述的实施例的组装的离体靶向系统。

[0037] 图15A、15B描绘了如本文所述的具有带有体内部分的基部的靶向系统。

[0038] 图16描绘了如本文所述的靶向系统。

[0039] 图17描绘了如本文所述的靶向系统。

[0040] 图18提供了展示通过如本文所述的靶向系统处理的移动的流程图。

[0041] 定义

[0042] 如本文所使用的,“治疗”是指抑制疾病或病变的进展,或延迟疾病或病变的发作,无论是身体上(例如,稳定可辨别的症状)还是生理上(例如,稳定身体参数)或两者。如本文所使用的,术语“治疗”等是指获得期望的药理学和/或生理学效果。该效果就完全或部分预防疾病或病症或其症状而言可以是预防性的和/或就部分或完全治愈疾病或病变和/或可归因于疾病或病变的负面影响而言可以是治疗性的。如本文所使用的,“治疗”涵盖哺乳动物(诸如人)的疾病或病变的任何治疗,并且包括:降低由于疾病而引起的死亡的风险;防止疾病或病变在可能易患该疾病但尚未被诊断为患有该疾病的受试者中发生;抑制疾病或病变,即,阻止其发展(例如,降低疾病进展的速度);以及缓解疾病,即,使疾病消退。本发明的治疗性益处包括但不必限于降低疾病或与神经病症相关联的病症发作的风险或严重性。

[0043] 术语“评估”包括任何形式的测量,并且包括确定元素是否存在。术语“确定”、“测量”、“估定”、“评估”和“测定”可互换使用,并且包括定量和定性确定。评估可以是相对的或绝对的。

[0044] 如本文所使用的,术语“输入”是指诸如例如通过使用用户界面将信息输入到计算机中的任何方式。例如,在某些情况下,输入可以涉及选择已在计算机系统上存在或识别出的目标或轨迹。在其它情况下,输入可以涉及到计算机系统的目标或轨迹,例如,在有或没有首先在能够与计算机接口的装置上生成图像的情况下,通过在计算机系统内的图像上定义目标或轨迹。由此,输入可以使用用户界面、使用被配置为向计算机系统发送信息的装置(诸如图像捕获装置)或其任何组合来完成。

[0045] 如本文所使用的,“数据处理单元”是指将执行其所需功能的任何硬件和/或软件组合。例如,本文的任何数据处理单元可以是诸如以电子控制器、大型机、服务器或个人计算机(台式或便携式)的形式可用的可编程的数字微处理器。在数据处理单元是可编程的情

况下,合适的编程可以从远程位置传送到数据处理单元,或者先前被保存在计算机程序产品(诸如便携式或固定计算机可读存储介质,无论是磁性的、光学的还是基于固态装置的)中。在一些情况下,数据处理单元可以专用于特定目的,诸如,例如,专用于接收和处理图像数据的图像处理单元。

[0046] 如本文所使用的,术语“执行”用于指用户采取的发起程序的动作。

具体实施方式

[0047] 本公开提供了用于靶向生物医学系统的方法。主题方法的各方面包括使用与靶向装置兼容的MRI可见样式的轨迹引导件的磁共振成像(MRI)来确定靶向装置的轨迹。靶向生物医学系统可以用于各种目的,包括靶向递送治疗药物、保持治疗装置、定位治疗装置和其它用途。还提供了可以用于实践所描述的方法的装置和系统,包括但不限于轨迹引导件和可调节的靶向系统,以及存储指令的非瞬态计算机可读介质,所述指令在由计算装置执行时使得计算装置执行所述方法的步骤。

[0048] 在更详细地描述本发明之前,应该理解的是,本发明不限于所描述的特定实施例,因此当然可以改变。还应该理解的是,本文使用的术语仅用于描述特定实施例的目的,而不旨在进行限制,因为本发明的范围仅受所附权利要求的限制。

[0049] 在提供一系列值的情况下,应该理解的是,除非上下文另有明确规定,否则在该范围的上限和下限之间至下限单位的十分之一的每个中间值以及在所述范围中的任何其它所述值或中间值都包含在本发明内。这些更小范围的上限和下限可以独立地被包括在更小的范围中,并且也包含在本发明内,受所述范围内任何特别排除的限制。在所述范围包括一个或两个限制的情况下,排除那些包括的限制中的任一个或两者的范围也被包括在本发明中。

[0050] 本文给出了某些范围,其中数值前面有术语“约”。术语“约”在本文中用于提供对其前面的确切数字,以及接近或近似该术语前面的数字的数字的字面支持。在确定数字是否接近或近似具体引用的数字时,接近或近似的未引用的数字可以是在其呈现的上下文中提供具体引用的数字的实质等同物的数字。

[0051] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。虽然与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料也可以用于本发明的实践或测试,但现在描述代表性的说明性方法和材料。

[0052] 本说明书中引用的所有出版物和专利均通过引用并入本文,如同每个单独的出版物或专利被具体和单独地指示通过引用并入并且通过引用并入本文以公开和描述与被引用的出版物相关的方法和/或材料。任何出版物的引用是为了在申请日之前公开,并且不应该被解释为承认本发明由于在先发明而无权先于这些出版物。此外,所提供的出版日期可能与可能需要独立确认的实际出版日期不同。

[0053] 应该注意的是,如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。还应该注意的是,可以起草权利要求以排除任何可选要素。由此,本声明旨在用作使用如与权利要求要素的叙述或使用“否定”限制有关的“单独”,“仅”等此类排他术语的先行基础。

[0054] 对于本领域技术人员在阅读本公开时将是清楚的,本文描述和图示的每个单独实

施例具有离散的部件和特征,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,这些部件和特征可以容易地与任何其它若干实施例的特征分离或组合。任何列举的方法可以按照所述事件的顺序或以逻辑上可能的任何其它顺序进行。

[0055] 方法

[0056] 本公开提供了用于靶向生物医学系统的方法。“生物医学系统”是指用在医学或治疗应用中的任何装置或部件系统,医学或治疗应用包括但不限于受试者的治疗、受试者的病症的诊断、对受试者进行的生物医学研究等。主题方法的方面通常但不排他地包括将靶向装置定位在受试者的表面上并且为依赖于靶向装置的轨迹的一个或多个下游应用建立、对准和/或调节靶向装置的轨迹,以便在受试者上或受试者内正确放置医疗装置。在一些情况下,主题方法的方面还可以包括利用本文描述的装置或其部件作为治疗施用装置的把持器(holder),治疗施用装置包括但不限于例如药物递送装置、病毒载体递送装置、纳米颗粒递送装置、细胞施用递送装置、细胞递送装置等。本主题公开的靶向装置的实际配置将变化。

[0057] 在一些情况下,本主题公开的靶向装置可以包括具有一个或多个通道的可调节转台,其轨迹依赖于插入到一个或多个通道中的医疗装置的正确定位。根据一些实施例,靶向装置可以附接到受试者的表面并且调节可调节转台允许调节转台的一个或多个通道的轨迹以更好地靶向受试者的期望区域或避免受试者内的障碍物。

[0058] 靶向装置可以初始地定位在受试者的组织表面上。靶标装置在受试者上的初始位置将取决于许多因素而变化,包括受试者的一个或多个期望目标区域的位置、受试者内的一个或多个障碍物的位置等。在一些情况下,选择靶向装置附接到的、建立初始位置的受试者的组织表面,因为它是最接近医疗装置将要定位到其上或其中的期望区域的组织表面。在一些情况下,选择初始位置是因为它是可接近的组织表面,其可以是或可以不是医疗装置将定位在其上或其中的期望区域的最近的可接近的组织表面。在一些情况下,靶向装置的初始定位考虑了障碍物的潜在位置或可能障碍物的可能潜在位置。例如,在一些情况下,可能不使用最接近受试者的期望区域的组织表面,因为这样做可能需要通过障碍物插入医疗装置或增加医疗装置通过障碍物插入的机会。在一些情况下,初始定位可能不考虑障碍物的位置或障碍物的可能位置,并且可以在靶向期间定位靶向装置,并且可以随后避免任何障碍物,例如,如本文进一步描述的。

[0059] 在一些情况下,可以首先制备靶向装置初始地被固定在其上的组织表面以固定靶向装置。可以采用各种制备表面的方法,包括但不限于例如剃刮或以其它方式从表面去除毛发、清洁和/或消毒表面(例如,通过施加醇、基于醇的清洁剂、基于碘的清洁剂(例如,聚维酮碘)溶液、葡萄糖酸氯已定等)、从表面去除一层或多层皮肤、用保护性覆盖物(例如,塑料粘合剂盖布)覆盖表面等。在一些情况下,表面可以根据目前外科手术技术人员协会(AST)手术患者皮肤制备实践标准(例如,可在www(dot)ast(dot)org在线获得)制备。在一些情况下,在放置靶向装置之前,包括例如当用于紧急应用或现场设置时,可以不制备受试者的表面或者可以最低限度地制备受试者的表面。

[0060] 在一些情况下,靶向装置包括可以用于将靶向装置固定到受试者的组织表面的可移除或不可移除的基部。可以采用各种方法将基部附接到受试者的组织表面。例如,在一些情况下,基部可通过使用一种或多种粘合剂附接到受试者,粘合剂包括但不限于手术粘合

剂、牙科丙烯酸、手术/皮肤带等。但是,不一定需要粘合剂的使用,并且在一些情况下,基部在不使用粘合剂的情况下被附接。在一些情况下,无论是否使用粘合剂,基部都可以通过一个或多个紧固件附接到受试者,紧固件包括但不限于例如缝线、纽扣、订针、夹子,螺钉等。如下面更详细描述的,在一些情况下,靶向装置的基部可以包括一个或多个特征以便于将基部附接到受试者,所述一个或多个特征包括但不限于例如凸缘、凹口、粘附表面等。在一些情况下,紧固件可以通过这样的特征放置,包括例如其中通过凸缘放置螺钉以将基部附接到受试者,例如,通过将基部拧到受试者的实体组织,包括例如软骨、骨骼等。

[0061] 装置的基部可以直接附接到受试者的组织表面,或者可以间接地附接到受试者的组织表面,包括例如通过使用一个或多个中间结构,中间结构包括例如附接板、附接框架等。中间结构可以用在各种情况中,包括例如其中基部将以其它方式附接到的组织不足以(例如,尺寸不足、密度或刚度不足以用于期望的附接方法等)用于附接基部的情况。例如,当将基部定位在受试者的软组织(例如,受试者的眼睛)上时,可以使用中间结构(例如,框架或板),用于将装置插入到软组织(例如,眼睛)中或附近。但是,这种情况不一定需要中间结构,并且在一些情况下,例如,基部可以直接附接到受试者的小的或不太致密的组织,包括例如眼睛。

[0062] 在一些情况下,靶向装置可以附接到受试者,使得装置的所有或几乎所有部件都保持在受试者外部。在一些情况下,在整个本公开中,这种附接可以被称为基本上离体、离体和/或完全离体。例如,该装置可以被附接成使得基部与受试者的表面齐平或几乎齐平,但保持基本上离体或完全离体。在一些情况下,该装置可以被附接成使得转台与受试者的表面齐平或几乎齐平但仍然离体。当将装置描述为基本上离体和/或完全离体时,通常不考虑有意插入到受试者中的某些装置的部件,包括例如递送装置、电极、相机、附接紧固件等。由此,在一些情况下,可以简单地将装置描述为离体而不考虑插入的部件,或者可以将其特别描述为排除有意插入的(一个或多个)部件的离体。

[0063] 在将靶向装置附接到受试者之后,装置的可调节转台及其(一个或多个)通道通常将具有或者置于初始位置或朝向。例如,在一些情况下,转台可以初始地被任意定位,包括例如垂直于附接表面任意定位。在一些情况下,转台可以被初始定位到接近期望的轨迹。转台的初始位置通常是指在附接到受试者之后但在对转台进行任何基于成像的调节之前转台的位置。

[0064] 本方法的各方面包括使用轨迹引导件来确定可调节转台的一个或多个通道的轨迹。如本文所使用的,术语“轨迹引导件”通常是指下面更详细描述的装置,其具有可插入到可调节转台的一个或多个通道中并使用MRI进行成像以允许确定要进行的通道的轨迹的一个或多个MRI可见样式。因此,轨迹引导件的样式的MRI可视化允许同时可视化(一个或多个)通道的轨迹和目标区域和/或轨迹内或附近的任何障碍物。

[0065] 现在参考图1中呈现的示例,本公开的靶向装置附接到受试者的头部。然后,为了确定可调节转台(100)内的通道的轨迹,将轨迹引导件(101)的样式插入到通道中,随后对系统进行MRI成像。在成像之后,可以基于MRI可见样式确定通道的初始轨迹(102),并且可以确定初始轨迹和受试者的脑(103)的靶向区域的相对位置。一旦已知轨迹的位置与脑的靶向区域的位置之间的任何差异,就可以进行调节以使脑的轨迹和靶向位置对准。例如,可以进行可调节转台(104)的角度调节,以产生调节后的轨迹(105),其将调节后的轨迹与目

标区域对准或更接近地对准。

[0066] 靶向装置的调节不限于用于改善靶向受试者的期望区域的那些调节。例如,如图2所绘出的,在一些情况下,可以进行靶向调节以避开障碍物(200)。在所描绘的实施例中,使用具有可调节转台(202)的靶向装置来靶向受试者的脑(201)的期望区域。将靶向引导件(204)的MRI可见样式(203)插入到可调节转台(202)中并确定初始轨迹(205)。在所描绘的实施例中,虽然所确定的轨迹(205)足以靶向受试者的脑(201)的期望区域,但是发现障碍物(200)在轨迹的路径中。因此,进行可调节转台的角度调节(206),其使得期望的轨迹(207)充分地靶向受试者的脑(201)的期望区域,同时避开障碍物(200)。在一些情况下,在可以被称为“计算的”或“预定的”方法中,在进行调节之前,计算实现期望轨迹的必要调节,例如,使得必须进行最小数量的调节以实现期望的轨迹。在一些情况下,在通常被称为“猜测和检查”的方法中,在不计算需要什么调节的情况下进行调节,并且分析调节后的轨迹以确定其是否实现期望的轨迹(例如,靶向期望的区域、避免一个或多个障碍物等)。

[0067] 图1和图2中描绘的是角度调节,其中角度调节可以被定义为修改可调节转台相对于可调节转台的长轴的角度,该长轴围绕由搁置在轨迹装置的基部内的转台的部分限定的枢轴点。因此,可以使用任何方便的手段来测量角度调节,并且可以将角度调节表示为起始轨迹和修改后的轨迹之间的度数变化。有用的角度调节将有所不同,并且将取决于许多因素,包括例如,初始轨迹、靶向装置的具体配置、要靶向的区域的尺寸等。在一些情况下,角度调节的范围可以从0.1°或更小到60°或更多,其中最大角度调节可以受靶向装置的配置的限制,包括物理上防止更大调节的靶向装置的部件或参数,包括但不限于例如可调节转台的圆形端部的尺寸、转台的直径、锁定环的尺寸和形状等。在一些情况下,角度调节可以在0.1°至60°的范围内,包括但不限于例如0.1°至55°、0.1°至50°、0.1°至45°、0.1°至40°、0.1°至35°、0.1°至30°等。

[0068] 如将清楚理解的,可调节转台的调节不限于角度调节并且还可以包括例如侧倾调节。如本文所使用的,术语“侧倾调节”通常是指使可调节转台绕其长轴旋转。虽然侧倾调节可能不会改变与可调节转台同轴的通道的轨迹,但是侧倾调节将修改与转台不同轴的通道的轨迹。在进行侧倾调节时,可调节转台可以基本上被旋转高达360°的任何量,包括但不限于例如1°、5°、10°、15°、20°、25°、30°、35°、40°、45°、50°、55°、60°、65°、70°、75°、80°、85°、90°、95°、100°、105°、110°、115°、120°、125°、130°、135°、140°、145°、150°、155°、160°、165°、170°、175°、180°、185°、190°、195°、200°、205°、210°、215°、220°、225°、230°、235°、240°、245°、250°、255°、260°、265°、270°、275°、280°、285°、290°、295°、300°、305°、310°、315°、320°、325°、330°、335°、340°、345°、350°、355°等等。

[0069] 使用轨迹引导件做出的可调节转台的通道的轨迹的确定可以手动或自动执行,其中手动或自动调节的选择取决于许多因素,包括但不限于,例如,必要的准确度水平、是手动还是自动进行调节、可能执行的调节的次数(例如,在特定靶向会话期间)等。

[0070] 可以通过各种方法来进行可调节转台的通道的轨迹的手动确定。在一个实施例中,在MRI可见样式的计算机显示或打印的图像上,跟踪MRI可见样式的路径以确定轨迹。在一些情况下,为了确定所确定的轨迹和期望的轨迹之间的差异,绘制两条线:一条由MRI可见样式的路径限定,另一条由可调节转台的目标和圆形端部限定。例如,通过使用测量装置(例如,量角器)或通过计算机辅助测量(例如,测量角度的软件编程)确定两条线之间的角

度,以确定所确定的轨迹和期望的轨迹之间的差异。

[0071] 在一些情况下,可调节转台的通道的轨迹的确定可以被自动化。例如,可以编程处理器以从数字MRI图像识别MRI可见样式并自动绘制样式的轨迹。绘制的轨迹可以显示或可以不显示在数字MRI图像上。在一些情况下,自动绘制的轨迹被显示在数字MRI图像上,使得用户可以关于所绘制的轨迹是否实现期望的轨迹(例如,靶向期望的区域、避开一个或多个障碍物等)做出确定。在一些情况下,用户可以向计算机系统提供输入以指示是否期望的轨迹和/或可能需要什么调节来实现期望的轨迹。

[0072] 在一些情况下,根据编程到计算机系统中的指令自动分析自动绘制的轨迹,以确定是否实现了期望的轨迹。例如,用户可以提供表示期望目标区域或要避开的一个或多个障碍物的输入,并且计算机系统可以自动计算轨迹并自动确定计算出的轨迹是否靶向期望区域和/或避开一个或多个障碍物。然后,计算机系统可以在自动确定之后向用户指示计算出的轨迹是否足够,并且如果不是,则计算机系统可以或可以不进一步编程以建议对足以靶向期望区域和/或避开一个或多个障碍的轨迹的调节。在一些情况下,还可以编程自动化系统以自动进行必要的调节来实现期望的轨迹。

[0073] 如将容易理解的,上述轨迹确定,无论是手动的还是自动的,可以在一些情况下同等地应用于多个轨迹。多个轨迹可以被串联地确定,即,一个接一个地确定,例如,其中重复确定通道的轨迹、做出调节和重新确定轨迹的处理,例如,直到实现通道的期望轨迹。在一些情况下,多个通道的多个轨迹可以被并行地确定,即,基本上同时地确定。例如,在采用具有多个MRI可见样式的轨迹引导件的情况下,可以基于多个样式中的两个或更多个样式(包括所有样式)一次确定两个或更多个通道的轨迹。

[0074] 在一些情况下,例如,当确定多个通道的多个轨迹时,可以通过基于比较所确定的通道的轨迹来选择一个通道而不是另一个通道来修改装置的靶向。例如,如图3所绘出的,可以确定第一通道(301)的轨迹(300)并且可以识别轨迹未充分地靶向受试者的脑(302)的期望区域。此时,可以研究可调节转台(304)的第二通道(303)以确定它是否实现到目标区域的期望轨迹。因此,可以将靶向指引件(305)移动到第二通道(303),并且可以确定第二通道的轨迹(306)。如果第二通道轨迹(306)足以靶向受试者的脑(302)的期望区域,那么可以选择第二通道并且不需要进一步调节例如可调节转台。替代地,在一些情况下,两个通道都不能直接靶向期望区域,因此可以选择具有最接近靶向期望区域的轨迹的通道,并且可以采用可调节转台的进一步调节来改进靶向。

[0075] 如将清楚地理解的,其中采用具有多个通道的可调节转台和具有多个MRI可见样式的轨迹引导件,如在上述实施例中所描述的从第一通道移除样式并将样式放置到第二通道中可能不是必需的,因为多个通道中的一些或全部可以同时包含MRI可见样式,从而允许执行通道轨迹的并行确定。因此,在一些情况下,可以为具有多个通道的可调节转台并行地确定多个轨迹,并且可以选择具有最佳靶向期望区域的轨迹的通道而无需移除和替换轨迹引导件。

[0076] 使用具有多个通道的可调节转台的通道选择可以与本文所述的任何转台调节相结合。例如,在一些情况下,可以选择其具有的轨迹最接近期望轨迹的通道,并且可以执行侧倾调节来改进轨迹。在一些情况下,可以选择其具有的轨迹最接近期望轨迹的通道,并且可以执行角度调节来改进轨迹。在一些情况下,可以选择其具有的轨迹最接近期望轨迹的

通道,并且可以执行侧倾和角度调节来改进轨迹。

[0077] 在选择通道、调节转台或其组合之后,可以验证所选择的/调节后的轨迹。轨迹的验证可以通过各种手段来执行,包括但不限于例如使用轨迹引导件来确定轨迹并且在受试者的MRI图像上绘制轨迹。可以检查绘制的轨迹以验证实际上靶向期望的区域、绘制的轨迹避开了任何障碍物等。在验证确认绘制的轨迹实际上是足够的或期望的轨迹的情况下,装置可以被认为是足够的靶向,并且可以执行靶向装置的下游使用。在验证不能确认绘制的轨迹是足够的情况下,可以采用迭代调节直到实现期望的轨迹。

[0078] 在该方法的各个点处,可以锁定可调节转台的位置以防止进一步调节。例如,在一些情况下,例如,在确定一个或多个通道的初始轨迹之前,可调节转台可以被锁定在其初始位置。在一些情况下,可调节转台的位置可以在调节之后和/或当可调节转台的通道的轨迹被验证为充分靶向时被锁定。可调节转台的锁定通常包括将可调节转台放置在不允许在正常条件下进一步调节转台(角度调节和/或侧倾调节)的状态。在一些情况下,转台的锁定可涉及如下面更详细描述的使用锁定套环,包括但不限于例如,在基部和锁定套环之间压缩可调节转台的圆形端部从而阻止移动的锁定套环。

[0079] 如上面简要讨论的,在本文描述的方法中的各个点处,轨迹引导件的(一个或多个)MRI可见样式可以从可调节转台的(一个或多个)通道移除和/或根据需要进行替换。通常,在移除(一个或多个)MRI可见样式之前可以锁定可调节转台的位置,例如,以维持所确定的轨迹。在通道选择、转台调节或其组合以识别或达到足够或期望的轨迹之后,例如,作为利用靶向装置的治疗方法的一部分,通常将移除MRI可见样式以允许访问靶向通道并将装置插入到靶向通道中。

[0080] 治疗方法

[0081] 在一些情况下,本方法的方面包括使用例如如上所述的靶向装置的一个或多个靶向通道磁共振成像(MRI)辅助递送至受试者的期望区域。根据本文所述的方法,可以靶向任何期望的治疗剂或治疗装置并将其递送至受试者的期望区域。可通过本文所述的靶向通道递送的药剂和治疗装置的非限制性示例包括但不限于例如,药物、纳米颗粒、生物制剂(例如,细胞、病毒等)、电探针(例如,电极)、温度探针(例如,热探针、冷探针等)、成像装置(例如,内窥镜、灯等)、手术工具等等。

[0082] 本公开的方法适用的受试者包括兽医受试者(例如,狗、猫、马等)和研究动物受试者(例如,小鼠、大鼠、兔、猪、山羊、绵羊、灵长类动物等)以及人类受试者。本发明的方法适用于所有灵长类动物,包括例如猿猴。在一些实施例中,该方法应用于人类。在其它实施例中,该方法应用于非人灵长类动物。

[0083] 灵长类动物是生物序灵长类动物(包含狐猴、指猴、懒猴、丛猴、眼镜猴、猴子和猿的种群,其中最后一类包括人猿)的成员。灵长类动物分为原猴和猿猴,其中猿猴包括猴子和人猿。猿猴分为两个种群:扁鼻猴或新大陆猴以及非洲和东南亚的狭鼻猴。新大陆猴包括卷尾猴、吼猴和松鼠猴,并且狭鼻猴包括旧大陆猴,诸如狒狒、猕猴和人猿。

[0084] 可以根据本文描述的方法靶向受试者的任何期望区域。在一些情况下,期望区域可以是组织,包括但不限于内胚层来源的组织、外胚层来源的组织、中胚层来源的组织。既可以靶向神经组织又可以靶向非神经组织。在一些情况下,可以靶向中枢神经系统(CNS)的神经组织,包括例如脑组织和脊髓组织。在一些情况下,可以靶向外周神经系统的神经组

织。

[0085] 可以靶向的非神经组织包括但不限于皮肤/表皮、眼睛的组织、嗅觉系统的组织、耳朵的组织(包括内耳和外耳)、口腔和咽喉的组织、颈部的非神经组织(包括例如,肌肉、结缔组织等)、心脏的组织、肺的组织、胃的组织,肠的组织(例如,小肠、大肠、结肠等)、肝脏的组织、肾脏的组织、内分泌系统的组织、淋巴系统的组织、骨的组织(包括例如,骨髓)、血管系统的组织(例如,动脉、静脉等)、胰腺的组织、手臂和腿部的组织(例如,肌肉、关节中的结缔组织等)。

[0086] 在一些情况下,本申请的方法可以应用于将药剂有效递送/定位到哺乳动物神经系统(包括中枢神经系统或外周神经系统)中的感兴趣区域。基本上神经系统的任何感兴趣区域可以根据如本文所述的方法靶向,包括但不限于例如脑、脊髓、脊神经节等。

[0087] 在一些情况下,本申请的方法可以应用于有效地将药剂递送/定位到哺乳动物脑中的感兴趣区域。基本上脑的任何感兴趣区域可以根据本文所述的方法靶向。

[0088] 在一些情况下,可以靶向一个或多个脑叶或脑叶内的特定区域,包括但不限于例如额叶(或者整个额叶或者其部分,包括但不限于例如上部额中回、嘴侧额中回、尾部额中回、岛盖部、三角部,和眶部、侧面眶额、内侧眶额、前中部、旁中心、额叶、其组合等)、顶叶(或者整个顶叶或者其部分,包括但不限于例如上顶叶、下顶叶、超边缘、后中央、下丘脑、其组合等)、颞叶(或者整个颞叶或者其部分,包括但不限于例如上部颞、中间颞、下部颞、上颞部龈沟、梭状物、横向颞、内嗅、颞极、海马旁回、其组合等)和枕叶(或者整个枕叶或者其部分,包括但不限于例如侧枕骨、舌侧、丘脑、周边距状皮层,其组合等)。

[0089] 在一些情况下,可以靶向脑结构内的一个或多个脑结构或特定区域,包括但不限于例如后脑结构(例如,脑脊髓结构(例如,延髓、髓质锥体、橄榄状体、下橄榄核、呼吸中枢、楔形核、薄束核、中间核、延髓颅神经核、下唾液核、疑核、迷走神经背核、舌下神经核、孤束核等)、后脑结构(例如,脑桥、脑桥神经细胞核、三叉神经感觉核的主要或脑桥核(V)、三叉神经的运动核(V)、外展核(VI)、面神经核(VII)、前庭核(前庭核和耳蜗核)(VIII)、上唾液核、桥脑被盖、呼吸中枢、肺动脉中枢、呼吸中枢、桥脑排尿中枢(巴林顿核)、蓝斑、脚桥核、侧脊被盖核、被盖脑桥网状核、上橄榄复合体、旁中脑桥网状结构、小脑足、上小脑足、中小脑足、下小脑足、第四脑室、小脑、小脑虫、小脑半球、前叶、后叶、绒球小结叶、小脑核、顶核、插入核、球状核、栓塞核、齿状核等))、中脑结构(例如,顶盖、四叠体、下丘、上丘、前丘、被盖、导水管周围灰质、臂旁区、臂旁内侧核、臂外侧核、臂下核(柯利克融合核)、内侧纵束的延髓间质核、中脑网状结构、中缝背核、红核、腹侧被盖区、黑质、致密部、网膜部、内核部、大脑足部、大脑部、中脑颅神经核、动眼神经核(III)、滑车神经核(IV)、中脑水管(脑导水管、西耳维厄斯氏水管)等等)、前脑结构(例如,间脑,丘脑结构(例如,松果体、人眼球核、延髓纹、视丘带等)、第三脑室、丘脑结构(例如,前核群、前外侧核(又名腹侧前核)、前背核、前内侧核、内侧核组、内侧背核、中线核组、副核、连结核、菱形核、椎板内核组、中央内侧核、束旁核、副中心核、中央外侧核、中央内侧核、外侧核组、外侧背核、外侧后核、普尔文纳、腹核组、腹前核、腹外侧核、腹后核、腹后外侧核、腹后内侧核、丘脑、内侧膝体、外侧膝体,丘脑网状核等)、下丘脑结构(例如,前部、中部区、视前区部分、内侧视前核、视交叉上核、室旁核、视上核(主要)、前下丘脑核、外侧区、部分视前区、外侧视前核、外侧核前部、部分视上核、其它视前区核、正中视前核、室周视前核、结节、内侧区、下丘脑背内侧核、腹内侧核、弓状核、外

侧区、外侧结节部分核、外侧结节核、后、内侧区、乳腺核(部分乳腺体)、后核、外侧区、外侧核后部、视交叉、颈下器官、室周核、垂体柄、结核、结节核、结节-下颚核、结节区、乳腺体、乳腺核等)、下丘脑结构(例如,丘脑核、未定带等)、垂体腺结构(例如,神经垂体、中间部(中间叶)、腺垂体等)、端脑结构、白质结构(例如,放射冠、内囊、外囊、极囊、弓形束、钩束、穿通径等)、皮质下结构(例如,海马体(内侧颞叶)、齿状回、角质氨是(CA场)、角氨区1、角氨区2、角氨区3、角氨区4、扁桃体(边缘系统)(边缘叶)、中央核(自主神经系统)、内侧核(辅助嗅觉系统)、皮质和基底内侧核(主嗅觉系统)、外侧[需要消歧]和基底核(额颞叶皮质系统)、屏状核、基底神经节、纹状体、背侧纹状体(又名新纹状体)、壳核、尾状核、腹侧纹状体、伏隔核、嗅球结节、苍白球(形成带壳核的豆状核)、丘脑底核、基底前脑、前穿孔物质、无名物质、基底核、布洛卡(Broca)的对角带、内侧隔核等)、嗅脑结构(例如,嗅球、梨状皮质、前嗅核、嗅束道、前连合、爪形突等)、大脑皮层结构(例如,额叶、皮质、初级运动皮层(中央前回,M1)、补充运动皮层、前运动皮质、前额叶皮层、脑回、额上回、中额回、下额回、布罗德曼区:4,6,8,9,10,11,12,24,25,32,33,44,45,46,47、顶叶、皮层、初级躯体感觉皮层(S1)、仲躯体感觉皮质(S2)、后顶叶、脑回、中央后回(主体感区)、其它、楔前叶、布洛德曼区1,2,3(主体感区);5,7,23,26,29,31,39,40、枕叶、皮质、原发性视皮层(V1)、V2、V3、V4、VS/MT、脑回、枕叶外侧、楔叶、布罗德曼区17(V1,初级视觉皮层);18,19、颞叶、皮质、初级听觉皮层(A1)、次级听觉皮层(A2)、下颞皮质、后下颞皮质、颞上回、颞中回、下颞回、内嗅皮质、鼻周皮层、海马旁回、梭状回、布罗德曼区:9,20,21,22,27,34,35,36,37,38,41,42、内侧上颞区(MST)、岛状皮质、扣带皮层、前扣带回、后扣带回、压后皮质、灰被、颏下区、布罗德曼区23,24;26,29,30(脾后区);31,32等))。

[0090] 在一些情况下,可以靶向一种或多种神经通路或神经通路的特定部分,包括但不限于例如,以上描述的那些脑叶和结构的神经通路、上纵束、弓状束、大脑脚、胼胝体、锥体或皮质脊髓束、主要多巴胺通路的多巴胺系统、脑皮质通路、脑边缘通路、黑质纹状体通路、结节漏斗通路、血清素通路血清素系统、中缝核、去甲肾上腺素通路、蓝斑等。

[0091] 在一些情况下,可以靶向患病和/或引起疾病的组织。可以根据本方法靶向任何疾病和/或引起疾病的组织,包括但不限于例如患病的神经组织、实体瘤、神经或CNS肿瘤等。如本文所使用的,“CNS肿瘤”或“CNS的肿瘤”是指受试者的CNS的原发性或恶性肿瘤,例如,CNS内细胞的异常生长。CNS的异常生长细胞可以是CNS原生的或来自其它组织。

[0092] 在一些情况下,靶向的肿瘤可以包括但不限于例如神经胶质瘤,例如,胶质母细胞瘤(GBM)、星形细胞瘤,包括纤维(扩散)星形细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤,以及脑干胶质瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤及相关的室旁肿块、神经肿瘤、低分化肿瘤,包括成髓细胞瘤、其它实质肿瘤,包括原发性脑淋巴瘤、生殖细胞瘤、松果体实质肿瘤、脑膜瘤、转移性肿瘤、副肿瘤综合征、外周神经鞘肿瘤,包括神经鞘瘤、神经纤维瘤、以及恶性周围神经鞘瘤(恶性神经鞘瘤)。

[0093] 可以靶向的患病神经组织包括但不限于例如由于脑膜炎、脑炎、多发性硬化症(MS)、中风、脑肿瘤、癫痫、阿尔茨海默病、AIDS相关性痴呆、帕金森病中的一种或多种而引起的神经组织疾病。

[0094] 本公开的方法可以应用于将治疗剂递送至受试者的靶向区域,包括例如受试者的脑。感兴趣的药剂包括但不限于蛋白质、药物、抗体、抗体片段、免疫毒素、化学化合物、蛋白

质片段、病毒、核酸(例如,表达载体,基因疗法载体,小发夹(hairpin)核酸、干扰核酸、核酸适体等)和毒素。

[0095] 在一些情况下,本公开的方法可以包括基因疗法载体的递送,包括但不限于例如腺病毒(AAV)基因疗法载体的递送。

[0096] 在一些情况下,本公开内容的方法可以包括细胞疗法的递送。如本文所使用的,术语"细胞疗法"通常包括源自无论是否进行重组工程化都将活细胞递送至受试者的疗法。在细胞疗法中递送的有用细胞包括但不限于例如干细胞(例如,成体干细胞(例如,间充质干细胞、脂肪干细胞、肌肉卫星细胞、神经干细胞、肝干细胞、造血干细胞等)、胚胎干细胞、诱导多能干细胞(iPS)等)和终末或部分分化的细胞类型。有用的细胞类型还包括例如工程化的免疫细胞类型,诸如工程化的T细胞。

[0097] 治疗剂,包括细胞治疗剂,按照本文所述的方法以任何有效浓度施用。治疗剂的有效浓度是导致降低或增加特定药理作用的浓度。本领域技术人员将知道如何根据本领域已知的方法以及本文提供的方法确定有效浓度。

[0098] 治疗剂的用量(dosage)将取决于待治疗的疾病或病症,以及个体受试者的状况(例如,物种、体重、疾病状态等)。用量还将取决于药剂如何被施用,其中精确的靶向递送在一些情况下可以允许有效剂量(dose)小于全身剂量或甚至递送至一般区域(例如,通常为脑)但不具体靶向的剂量。有效用量是本领域已知的或可凭经验确定。此外,用量可根据待治疗的具体疾病或病症的典型用量进行调节。通常单剂量就足够;但是,如果需要,可以重复剂量。用量不应太大以至于引起不良副作用。通常,用量将随患者的年龄、病状、性别和疾病的程度而不同,并且可以由本领域技术人员根据常规方法来确定(参见例如雷明顿的药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences))。在任何并发症的情况下,用量也可以由个别医师进行调节。

[0099] 治疗剂通常可以包括有效量的相应药剂与药学上可接受的载体的组合,此外,可以包括其它药剂(medicinal agents)、药物制剂(pharmaceutical agents)、载体、佐剂、稀释剂等。"药学上可接受的"是指非生物学上或其它方面不合需要的材料,即,该材料可以与所选择的药剂一起施用于个体而不会引起任何不期望的生物学效应或者以有害的方式与其包含的药物组合物的任何其它组分相互作用。

[0100] 对于根据本发明方法递送治疗剂,通常使用靶向引导件如上所述将靶向装置靶向到期望区域。在靶向之后,可以移除靶向引导件,从而从靶向装置的(一个或多个)通道移除(一个或多个)样式并用治疗性递送装置替换一个或多个样式。一旦在靶向装置的通道内就位,就可以部署和/或激活治疗性递送装置,例如,以使治疗剂被释放、注射、分散等。在递送之后,递送装置可以被移除或可以就地保留,例如,用量方案需要重复施药的地方。在一些情况下,在一个或多个剂量之后,靶向装置可以保持就位,并且可以检查靶向并且在必要时在随后的施药之前使用靶向引导件调节靶向。

[0101] 主题方法不限于治疗性递送,并且还包括靶向手术应用,诸如,例如靶向细胞消融、靶向电刺激等。在一些情况下,可以如本文所述应用靶向装置以将探针(例如,消融探针、电极等)引导到受试者的期望区域,并且可以激活探针以提供靶向消融(例如,靶向神经消融)、靶向刺激(例如,靶向神经刺激)等等。

[0102] 本主题方法不限于治疗性递送和手术应用,并且还包括靶向诊断。在一些情况下,

可以根据如本文所述的方法通过靶向装置部署诊断装置以用于精确的诊断方案。例如,在一些情况下,可以使用本文所述的靶向系统和方法来应用活检收集装置(例如,细针抽吸装置)以精确地靶向和收集期望的活检。在一些情况下,可以使用本文所述的靶向系统和方法来应用诊断成像仪器,例如,内窥镜,以精确地靶向和收集用于诊断目的的期望图像。有用的内窥镜包括但不限于例如可从Medigus有限公司(以色列Omer)商业获得的那些内窥镜,包括但不限于例如微型ScoutCam内窥镜相机。

[0103] 装置和系统

[0104] 本公开提供了在用于将生物医学装置或疗法靶向到受试者的期望区域的方法中有用的装置和系统,包括在实践如本文所述的那些方法时有用的装置和系统。本文描述的装置包括轨迹引导件、可调节转台靶向系统及其部件。在一些情况下,所描述的系统可以包括成像装置以及生物医学系统。所描述的装置、系统和其部件可以适当地进行手动控制或完全或部分自动化,如本文更详细描述的。

[0105] 在一些情况下,本文描述的装置或其部件可用作治疗性施药装置(包括但不限于例如药物递送装置、病毒载体递送装置、纳米颗粒递送装置、细胞施用递送装置、细胞递送装置等)的把持器。

[0106] 本公开包括轨迹引导件。本公开的轨迹引导件通常将包括附接到基部的至少一个MRI可见样式,其中MRI可见样式的成像允许确定MRI可见样式放置在其中的装置的轨迹。取决于特定的上下文,轨迹引导件的MRI可见样式可以是柔性的、刚性的或半刚性的。在一些情况下,MRI可见样式可以由管构成,包括柔性管和刚性管,并且可以在远端具有帽并且在附接到基部的近端处打开或闭合。MRI可见样式内的腔体或内腔可以有助于用造影剂填充MRI可见样式。在一些情况下,可以采用MRI可见样式的其它配置,包括例如,其中MRI可见样式由MRI可见材料(包括例如嵌有MRI造影剂、有或没有涂层的材料)构成。

[0107] 任何方便的MRI造影剂可以用于本文所述的MRI样式,包括但不限于固体(例如,颗粒)、液体和凝胶造影剂。因此,取决于应用,例如,无论样式是刚性的还是柔性的,所使用的造影剂可以变化,并且可以包括但不限于例如含有MRI造影剂的钆(III)(例如,钆贝葡胺、钆布醇、钆衣酸、钆双胺、钆磷维塞、钆汞醇、加多姆17、钆喷酸盐、戊二酸二甲葡胺、钆特酸、钆特醇、钆弗塞胺、伽岛、钆塞酸等)、含有MRI造影剂的氧化铁(例如,菲立磁、铁羧葡胺、西内姆(Sinerem)、卢米雷姆(Lumirem)、PEG-fero(又名为羊乳糖)等)、含有MRI造影剂的铁铂(例如,基于铁铂的纳米颗粒)、含有MRI造影剂的锰(例如,基于Mn的纳米颗粒)等。

[0108] 现在参考图6A,在一个实施例中,本公开的轨迹引导件可以包括附接到基部(601)的单个MRI可见样式(600)。轨迹引导件的基部通常将具有表面,例如,平坦的表面或基本上平坦的表面,其附接有一个或多个MRI可见样式。在一些情况下,表面可以包含一个或多个样式可被插入其中的一个或多个孔或一个或多个井。在所绘出的实施例中,MRI可见样式由在远端(602)处具有帽的管构成,从而允许管充满造影剂。如在图6B中的横截面图中可以看到的,MRI可见样式(600)具有可以例如用MRI可见造影剂填充的内腔(603)。在一些情况下,基部可以包括例如通过空隙和内腔的直接连接或借助于中间连接(诸如,例如如图6B所绘出的管路(605))与MRI可见样式的内腔(603)邻接或汇合的空隙或腔体(604)。

[0109] 在一些情况下,本公开的轨迹引导件可以包括多个MRI可见样式,例如,如在图7A中描绘的实施例中存在的那样,其包括基部(700)和与基部正交附接的七个MRI可见样式

(701)。MRI可见样式的实际数量可以取决于许多因素而变化,包括但不限于例如,轨迹引导件的整体尺寸、使轨迹引导件与之兼容的靶向装置的尺寸、期望靶向应用的要求等。由此,靶向引导件的MRI可见样式的数量可以在1到64或更多的范围内,包括但不限于例如,1至64、1至55、1至50、1至45、1至40、1至36、1至30、1至24、1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、2至64、2至55、2至50、2至45、2至40、2至36、2至30、2至24、2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4、5至64、5至55、5至50、5至45、5至40、5至36、5至30、5至24、5至20、5至19、5至18、5至17、5至16、5至15、5至14、5至13、5至12、5至11、5至10、5至9、5至8、5至7、10至64、10至55、10至50、10至45、10至40、10至36、10至30、10至24、10至20、10至19、10至18、10至17、10至16、10至15、10至14、10至13、10至12、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1等。

[0110] 图7A的轨迹引导件实施例在图7B中进一步绘出,但是其中移除了可闭合帽(703)。移除帽(703)可以允许进入基部(704)中的腔体,从而允许填充和/或替换造影剂。帽可以通过任何合适的手段固定到基部上,包括例如压缩配件或如图所绘出的在帽(705)和基部(706)中的相兼容螺纹。此外,轨迹引导件可以使用或不使用一个或多个垫圈或O形环,诸如,例如,图7B中所绘出在帽和基部之间提供密封以防止造影剂泄漏的垫圈(707)。在一些情况下,轨迹引导件的部件部分可以被加工成使得不需要垫圈和/或O形环。

[0111] 在一些情况下,轨迹引导件可以不包括可移除的帽。例如,在一些实施例中,轨迹引导件可以被配置为使得进入一个或多个MRI可见样式的一个或多个内腔是不必要的,并且这样的配置可以不包括可移除的帽或者可以不以其它方式提供进入MRI可见样式的(一个或多个)内腔。在一些情况下,在MRI可见样式不包括基部上的可移除帽的情况下,可以通过MRI可见样式的远端上的一个或多个可移除帽来实现进入(一个或多个)MRI可见样式的内腔。取决于所采用的特定配置和MRI造影剂,在一些情况下,可能需要定期更换造影剂,并且在其它情况下,可能不需要更换MRI造影剂。

[0112] 轨迹引导件的(一个或多个)MRI可见样式可以沿着各种维度(包括例如,长度、宽度、直径等)具有不同尺寸,并且在一些情况下可以被配置和/或设计尺寸以便插入到靶向装置的可调节转台的通道中,如下面更详细地描述的。例如,如从靶向引导件的基部到远端测量的MRI样式的长度可以基本上与其插入到的通道的长度相同或更短。MRI样式的量规(gauge)的尺寸可以被设计,使得样式可以被插入到靶向装置的可调节转台的通道中,以允许确定通道的轨迹。例如,样式的量规可以足够大以符合通道的轨迹,但也足够小以允许将样式容易地插入到通道中。

[0113] 由此,轨迹引导件的(一个或多个)MRI可见样式的尺寸可以变化。在一些情况下,(一个或多个)MRI可见样式的长度可以在1cm或更小到10cm或更大的范围内,包括但不限于例如1cm至10cm、2cm至10cm、3cm至10cm、4cm至10cm、5cm至10cm、1cm至9cm、1cm至8cm、1cm至7cm、1cm至6cm、1cm至5cm、2cm至5cm、3cm至6cm、2cm至4cm、3cm至5cm、1cm、2cm、3cm、4cm、5cm等。在一些情况下,根据英国标准线量规(SWG)测量,(一个或多个)MRI-可见类型的量规可以在42量规或更小到6量规或更大的范围内,包括但不限于例如,42量规、41量规、40量规、39量规、38量规、37量规、36量规、35量规、34量规、33量规、32量规、31量规、30量规、29量规、28量规、27量规、26测量仪、25量规、24量规、23量规、22量规、21量规、20量规、19量规、18量

规、17量规、16量规、15量规、14量规、13量规、12量规、11量规、10量规、9量规、8量规、7量规、6量规等。

[0114] 如上所述,轨迹引导件和/或其(一个或多个)MRI可见样式的尺寸可以被设计成与如本文所述的靶向装置的可调节转台兼容。轨迹引导件和/或(一个或多个)MRI可见样式的任何部分或部件的尺寸可以被设计成与可调节转台兼容,包括例如,其中(一个或多个)样式的直径或量规可以被设计尺寸以与可调节转台的(一个或多个)通道相兼容。在一些情况下,(一个或多个)通道和(一个或多个)样式被配置为长度兼容。在一些情况下,轨迹引导件的基部被配置为与可调节转台的表面兼容,该可调节转台具有通向(一个或多个)样式被插入其中的通道的开口。转台和轨迹引导件不需要在所有方面兼容性地设计尺寸,并且在一些情况下可能不同,例如,(一个或多个)样式的长度和(一个或多个)通道的长度不同、轨迹引导件的基部的平坦表面和具有通道孔的转台的平坦表面的尺寸不同等。只要它不会对装置的功能产生负面影响,转台和轨迹引导件的任何对应部件就可以或者可以不兼容地被设计尺寸。

[0115] 本公开的方面包括靶向装置的可调节转台。通常,本公开的可调节转台将包括远端和圆形端部,例如,球形或基本上球形的端部。如上所述的可调节转台通常还包括从远端到圆形端部延伸的至少一个通道,从而允许插入轨迹引导件的(一个或多个)样式,以便靶向和插入一个或多个生物医学装置用于各种目的,包括例如药剂递送、装置递送、成像等。在一些情况下,可调节转台可以具有单个通道,在其它情况下,可调节转台可以具有多个通道。由此,可调节转台中的通道的数量的范围可以例如从1至64或更多,包括但不限于例如,1至64、1至55、1至50、1至45、1至40、1至36、1至30、1至24、1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、2至64、2至55、2至50、2至45、2至40、2至36、2至30、2至24、2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4、5至64、5至55、5至50、5至45、5至40、5至36、5至30、5至24、5至20、5至19、5至18、5至17、5至16、5至15、5至14、5至13、5至12、5至11、5至10、5至9、5至8、5至7、10至64、10至55、10至50、10至45、10至40、10至36、10至30、10至24、10至20、10至19、10至18、10至17、10至16、10至15、10至14、10至13、10至12、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1等。

[0116] 可调节转台的圆形端部的尺寸可以变化。例如,在一些情况下,可调节转台的基本上球形的圆形端部的直径可以在从1cm至10cm或更大的范围内,包括但不限于例如,从1cm至10cm、从2cm至10cm、从3cm至10cm、从4cm至10cm、从5cm至10cm、从6cm至10cm、从7cm至10cm、从8cm至10cm、从9cm至10cm、从1cm至9cm、从1cm至8cm、从1cm至7cm、从1cm至6cm、从1cm至5cm、从1cm至4cm、从1cm至3cm、从1cm至2cm等。类似地,可调节转台沿着长轴的长度也将变化,其中这种长度也将对应或几乎对应于转台的一个或多个通道的长度。在一些情况下,可调节转台的长度可以在从1cm或更小到10cm或更大的范围内,包括但不限于例如,从1cm至10cm、从2cm至10cm、从3cm至10cm、从4cm至10cm、从5cm至10cm、从6cm至10cm、从7cm至10cm、从8cm至10cm、从9cm至10cm、从1cm至9cm、从1cm至8cm、从1cm至7cm、从1cm至6cm、从1cm至5cm、从1cm至4cm、从1cm至3cm、从1cm至2cm、从2cm至9cm、从2cm至8cm、从2cm至7cm、从2cm至6cm、从2cm至5cm、从2cm至4cm、从3cm至9cm、从3cm至8cm、从3cm至7cm、从3cm至6cm、从3cm至5cm、从3cm至4cm等。转台的远端和转台的圆形端部的尺寸差异也将变化。例如,在圆

形端部基本上是球形并且远端基本上是圆柱形的情况下,球形端部处的最大直径与圆柱体的直径之间的比率可以在大于10:1到大于1:1的范围内,包括但不是限于例如,10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1等。

[0117] 可调节转台可以或可以不被配置为具有与对应轨迹引导件相同数量的通道。另外,可调节转台可以或可以不被配置为使得轨迹引导件的(一个或多个)通道与轨迹引导件的(一个或多个)样式具有相同的配置。因此,可调节转台的所有、一些或任何一个通道可相对于轨迹引导件的远侧表面(即,具有到(一个或多个)通道的(一个或多个)开口的表面)的几何中心对称或非对称地布置。因此,轨迹引导件的全部、一些或任何一个样式可以相对于它们所附接到的表面(即,它们所附接到的基部的表面)的几何中心对称地或非对称地布置。另外,在一些情况下,可调节转台中的通道的布置和对应轨迹引导件中的样式的布置可以被配置为兼容,而与转台是否包含非对称布置的一个或多个通道或轨迹引导件是否包含非对称布置的一个或多个样式无关。

[0118] 可以在本主题公开的方法和装置中使用任何方便的通道和/或样式的布置。为了简单起见,下面将参考可调节转台的通道描述各种非限制性布置;但是,将容易理解的是,这样的布置可以同样地应用于轨迹引导件的样式。在具有单个通道的实施例中,通道可以在任何方便的位置处布置在转台中,包括例如如图4A所绘出的,通道(400)可以被定位在转台(401)的几何中心,即,与转台的长轴同轴,或者通道(402)可以远离转台(404)的几何中心(403)定位,即,不与转台的长轴同轴。

[0119] 如图4B的非限制性示例中所绘出的,在具有多个通道的实施例中,多个通道中的两个通道可相对于转台(405)的几何中心对称地定位,或者可以与转台的几何中心等距但是偏离中心(406),或者两个通道中的一个可以被定为在转台(407)的中心。如图4C的非限制性示例中所绘出的,在具有三个或更多个通道的实施例中,三个通道可绕转台(408)的几何中心对称地定位,或者绕转台(409)的几何中心非对称地定位,或者三个通道中的一个可以被定为在转台(410)的中心。

[0120] 为具有四个通道(图4D)、五个通道(图4E)和六个或更多个通道(图5F)的转台提供了可能的通道布置的进一步示例性描绘。应该理解的是,所提供的示例并非旨在对通道的布置以及对应地对样式的布置进行限制。应该理解的是,这样的布置可以变化很大,并且可以根据主题靶向系统的特定期望用途来配置和重新配置。此外,虽然上面关于转台的几何中心进行了描述,但是通道和/或样式的布置的对称性也可以相对于系统的其方面的任何其它部件(包括例如系统的另一个或多个通道、系统的另一个或多个样式、系统的部件的表面的任何轴、平面或中心等)来引用。

[0121] 可调节转台的(一个或多个)通道和/或轨迹引导件的(一个或多个)样式可以或可以不被布置成分别平行于转台或引导件的长轴。类似地,具有多个通道的可调节转台的通道可以或可以不被布置成彼此平行,和/或具有多个样式的轨迹引导件的样式可以或可以不被布置成彼此平行。在一些情况下,例如,如图5A所绘出的,可调节转台(501)的通道(500)可以被配置为与可调节转台的长轴平行,使得它们的轨迹基本上保持平行。在一些情况下,例如,如图5B所绘出的,可调节转台(503)的通道(502)可以被配置为使得它们不与可调节转台的长轴平行(即,非平行)或者不彼此平行或者两者,并且它们的轨迹对应地是非平行的。

[0122] 在一些情况下,布置在可调节转台内的不平行于可调节转台的长轴的通道可以被称为喇叭形和/或具有喇叭形轨迹。如本文所使用的,术语“喇叭形”通常将指例如与其所附接到的装置的长轴不平行并且相对于长轴具有锐角的通道或样式的轨迹。主题装置的部件可以被扩展到例如通过偏离装置的长轴的角度测量的各种大小。例如,在一些情况下,部件(例如,通道或样式)可以被扩展1度或更多,包括但不限于例如,2度或更多、3度或更多、4度或更多、5度或更多、6度或更多、7度或更多、8度或更多、9度或更多、10度或更多、15度或更多、20度或更多等,但一般不扩展超过约40度。装置可以但不必仅具有平行的或喇叭形的部件,并且因此,在一些情况下,可以组合平行的和喇叭形的部件。

[0123] 现在转到图8A中所绘出的可调节转台。在所绘出的实施例中,可调节转台基本上具有球形部分(800)和圆柱形部分(801)以及从圆柱形部分的远端(803)上的平坦表面延伸到球形部分上的相对端的多个通道(802)。可调节转台的圆形部分可以具有或不具有与通道离开转台处的点对应的平坦表面。例如,如图8B所绘出的,在一些情况下,可调节转台的球形端部(804)具有包含通道开口(806)的平坦表面(805)。

[0124] 在一些情况下,可调节转台可以包括用于固定插入到一个或多个通道中的物品的一个或多个手段。例如,如图8A和8B的实施例所绘出的,可调节转台可以包括一个或多个螺钉(807)和延伸到一个或多个通道中的对应的螺钉孔,使得当螺钉被拧紧时,其将已插入到通道中的任何装置或其它部件固定在通道内。相应地,例如,当要移除装置或其它部件时,可以松开螺钉或其它紧固件以允许移除。

[0125] 在一些情况下,可以使可调节转台的全部或部分对MRI可见,例如,通过在可调节转台中嵌入造影剂、通过用造影剂填充可调节转台的腔体等。在一些情况下,其中使可调节转台的全部或一部分对MRI可见,可调节转台的MRI可见部分可以用于本文描述的MRI可见样式的靶向目的。例如,在使整个可调节转台对MRI可见的情况下,可视化转台和MRI装置可以允许确定轨迹和/或轨迹调节。在另一个示例中,在可调节转台包括与可调节转台的一个或多个通道平行的MRI可见部分或嵌入的MRI可见元件或填充有造影剂的腔体的情况下,MRI可见部分或嵌入的MRI元件或填充有造影剂的腔体可以允许确定轨迹和/或轨迹调节。在一个实施例中,如本文所述的可调节转台可以包括沿着与可调节转台的一个或多个通道平行和/或邻近的可调节转台的长轴的MRI可见部分。

[0126] 沿着可调节转台的长轴的MRI可见部分的长度可以变化,并且可以例如延伸可调节转台的整个长度、小于可调节转台的整个长度、超过可调节转台长度的一半、约可调节转台长度的一半、不到可调节转台长度的一半、可调节转台长度的约100%、从可调节转台长度的约90%至约100%、从可调节转台长度的约50%至约100%、从可调节转台长度的约75%至约100%、可调节转台长度的50%、从可调节转台长度的约10%至约50%、从可调节转台长度的约25%至约50%、从可调节转台长度的约25%至约75%、从可调节转台长度的约10%至约90%、可调节转台长度的约10%等。

[0127] 在一些情况下,本公开的可调节转台可以包括MRI可见带。如本文所使用的,“MRI-可见带”是指围绕可调节转台的圆周或其一部分(包括例如,可调节转台的一半或其大部分等)的MRI可见材料(包括例如填充有造影剂的腔体)的圆形或半圆形或椭圆形条带。MRI可见带可以垂直于可调节转台的长轴布置。MRI可见带可以沿着可调节转台的长轴放置在任何位置处。MRI可见带可以在确定可调节转台或其通道或插入到可调节转台的通道中的装

置的位置时服务于各种功能。例如,在一些情况下,使用MRI成像器对MRI可见带的可视化允许执行与可调节转台或其通道或插入到可调节转台的通道中的装置的位置相关的深度计算。

[0128] 作为图示,在一个实施例中,将装置插入到具有MRI可见带的可调节转台的通道中,并且装置的一端或沿着装置的长度的特定位置与带对准。接下来,对可调节转台进行MRI成像,并执行涉及目标区域和MRI可见带之间的距离的测量的深度计算。这样的深度计算可以允许用户确定将装置的多少插入到可调节转台的通道中,使得装置到达期望的目标区域。使用MRI可见带进行深度计算和其它目的的其它配置将是显而易见的。本装置和系统的可调节转台可以被配置为与其它部件兼容,例如,用于在调节之间固定可调节转台和/或将可调节转台固定到受试者。在一些情况下,可调节转台可以是多部件靶向装置的一部分,例如,如图9A所绘出的。在图9A的实施例中,多部件靶向装置具有例如如上所述的可调节转台(900)、基部部件(901)和锁定部件(902)。如在提供图9A中描绘的实施例的分解版本的图9B中可以看到的,基部部件(903)可以被配置为接收可调节转台(904)的圆形端部,例如,可调节转台的圆形端部可以“卡入到”基部部件中。

[0129] 锁定部件(905)可以被配置为允许可调节转台(906)的远端(例如,圆柱形端部)自由地穿过锁定部件的内径。锁定部件的内径通常被配置为小于可调节转台(904)的圆形端部的直径。这种相对尺寸的配置通常将允许锁定部件在组装多部件装置时例如借助于在基部(907)的外表面上的兼容螺纹和在锁定部件(908)上的内表面螺纹压缩可调节转台的圆形端部。

[0130] 因此,通过在一个方向上转动锁定套环,即,拧紧锁定套环,转台的圆形端部在锁定套环和基部之间被压缩,并且转台的调节受到限制。在相反的方向上转动锁定套环,即,松开锁定套环,转台的圆形端部在锁定套环和基部之间的压缩被释放,并且转台的调节是可能的。

[0131] 锁定套环不一定需要接触转台的圆形端部以有效地压缩转台的圆形端部并限制调节。例如,在一些情况下,锁定套环被配置为使得锁定套环仅接触基部并且不接触可调节转台的圆形端部。在这种情况下,转动锁定套环可以压缩基部,包括但不限于例如,如下面更详细描述的基部的多个环形壁进入到转台的圆形端部中而不直接接触转台的圆形端部。因此,在一些情况下,锁定套环的最小内径可以大于可调节转台的圆形端部的最大直径。但是,取决于基部的配置,包括但不限于例如,基部的多个环形壁的配置,锁定套环的最小内径不一定必须大于可调节转台的圆形端部的最大直径。

[0132] 在一些情况下,锁定套环被配置为使得当系统的部件接合时,锁定套环不会或仅仅最小程度地影响最大转台角度调节。因此,即使在组装装置的部件时,也可以在转台的最大调节附近进行显著的角度调节。

[0133] 在一些实施例中,锁定套环可以具有与基部接合的下端和与基部相对的上端,其中上端具有足够大的直径,使得在最大角度调节时,转台不接触上端。例如,如图14C所示,其示出了多部件装置的一个实施例的剖视图,锁定套环(1400)具有与基部(1405)接合的下端(1404)和基本上是具有匹配或超过转台(1403)的最大角度调节“X”的内径(1402)的环的上端(1401)。因此,在一些情况下,锁定套环的上端的直径将大于锁定套环的下端的直径。

[0134] 在一些情况下,锁定套环可以包括围绕上环形端部的平坦表面,其被配置为用于

转动锁定套环,即,拧紧和松开锁定套环。例如,在图14A所绘出的实施例中,锁定套环具有平坦表面(1406),该平坦表面被配置为用于转动锁定套环。这样的平坦表面可以具有或不具有纹理。例如,在一些情况下,锁定套环的平坦表面可以是滚花的,以便于抓握锁定套环来促进转动锁定套环。纹理和/或滚花不限于所描述的锁定套环的平坦表面,并且在一些情况下,装置的任何部件的任何其它表面可以相应地加纹理和/或滚花以便于在适当时抓握。

[0135] 系统的各个部件可以被配置为使得一个或多个部件(包括组装系统的所有部件)基本上离体。在一些情况下,基部被附接到受试者,使得基部保持基本上和/或完全离体。在一些情况下,转台被附接到受试者,使得转台保持基本上和/或完全离体。例如,如图14A和提供图14A的实施例的90度旋转视图的图14B所绘出的,在基部(1407)处附接到受试者的组装单元保持在受试者的外部。在一些情况下,基部被附接到受试者,并且组装单元被配置为使得转台的圆形端部基本上与基部附接到的受试者的表面齐平。在转台在包含(一个或多个)通道开口的圆形端部上具有平坦表面的情况下并且当转台垂直于基部对准时,平坦表面的平面将与和受试者接口的基部的表面基本上平行或基本上共面。

[0136] 在本文中将部件或系统描述为完全或基本上离体的情况下,这样的描述排除了可插入到受试者中以附接部件或系统的任何(一个或多个)紧固件。同样地,对基本上或完全离体的部件或系统的描述将排除其中系统的部件通常离体但最小程度地破坏在某些调节位置将离体空间与体内空间分开的平面的情况。例如,在一些情况下,当对转台施加最大角度调节时,转台的一小部分可以朝受试者延伸超过基部(参见例如图14A和图14B)。但是,如本文所述,这样的实例仍然被认为是基本上和/或完全离体的。

[0137] 相比之下,靶向系统的基部可以被配置为延伸到受试者中并且基本上破坏将离体与体内分开的平面。在图15A和图15B的对应横截面中提供了对这种情况的描述。这种情况包括转台(1500)、锁定套环(1501)和基部(1502),其中基部包括带花纹(treaded)部分,当其附接到受试者的组织表面时延伸到受试者(1503)中。因此,由于基部的一部分被定位在体内,因此刚描述的情况不是完全或基本上离体的。可以在图15B的横截面中看到的这种配置的结果是,在角度调节接近最大值("MAX")时,转台的一个或多个通道的轨迹(1504)可以被基部的体内边缘(1505)阻挡。作为对照,如在图14C的横截面中可以看到的,在其中基部基本上或完全离体的实施例中,基部的任何边缘与一个或多个通道的轨迹的干扰被最小化。

[0138] 在一些情况下,当系统被组装并附接到受试者时,靶向系统的基部可以保持基本上或完全离体,但是转台的圆形端部可以突出到受试者中并因此在体内。在这种情况下,在组装时转台的圆形端部在体内的量可以取决于特定的转台和基部配置而变化。

[0139] 在一些情况下,靶向系统可以包括轨迹引导件和基本上离体的基于多部件转台的系统。在一些情况下,这种系统的轨迹引导件可以被配置为具有这样长度的样式,即,使得当样式被插入到转台的通道中时,轨迹引导件保持基本上或完全离体。在一些情况下,这种系统的轨迹引导件可以被配置为这样长度的样式,即,当样式被插入到转台的通道中时,轨迹引导件的样式超出转台的圆形端部,并且因此至少部分地被定位在体内。

[0140] 被配置为接收可调节转台的圆形端部的基部也可以用于将组装的多部件装置附接到受试者的组织表面。可以采用将基部附接到受试者表面的任何方便的手段,并且基部可以被配置和/或修改为允许这种不同的附接方法。在一些情况下,例如,如图10的基部的

实施例中所绘出的,基部可以包括附接凸缘(1000)或多个附接凸缘,其可以以任何方便的朝向布置,包括但不限于与基部的一个或多个壁正交。主题装置的基部上的凸缘的数量将变化,并且可以包括但不限于例如,1个或更多个、2个或更多个、3个或更多个、4个或更多个、5个或更多个、6个或更多个等。

[0141] 在一些情况下,基部可以具有多个环形壁(1001),它们共同形成接收可调节转台的圆形端部的“插座”。基部可以包括在环形壁(1002)的外表面上的螺纹和位于环形壁之间的多个槽(1003)。例如,如图10所绘出的在带花纹的环形壁之间具有槽的配置允许当锁定套环被旋拧到基部并紧固时,在可调节转台的圆形端部上产生基本上均匀的压缩。在尺寸被设计成容纳可调节转台的球形端部时,基部的尺寸可以变化。例如,在一些情况下,由基部覆盖的面积可以从小于$1cm^2$至$100cm^2$或更大的范围内,包括但不限于例如,$1cm^2$至$100cm^2$、$1cm^2$至$75cm^2$、$1cm^2$至$50cm^2$、$1cm^2$至$25cm^2$、$1cm^2$至$20cm^2$、$1cm^2$至$15cm^2$、$1cm^2$至$10cm^2$、$1cm^2$至$9cm^2$、$1cm^2$至$8cm^2$、$1cm^2$至$7cm^2$、$1cm^2$至$6cm^2$、$1cm^2$至$5cm^2$、$10cm^2$至$100cm^2$、$25cm^2$至$100cm^2$、$50cm^2$至$100cm^2$、$75cm^2$至$100cm^2$等。

[0142] 在一些情况下,装置或系统可还包括覆盖装置或系统和/或在不使用时使任何开口没有碎屑的帽。有用的帽包括但不限于例如,被配置为覆盖转台的远端的帽、被配置为覆盖基部的帽等。在一些情况下,由于转台从基部上的可拆卸性(例如,通过从基部“弹出”转台),可以移除转台,从而留下穿过基部的中心的暴露孔。在一些情况下,系统或装置可以包括被配置为在转台被移除时装配在基部的顶上以覆盖基部的中心内的任何暴露孔的帽。被配置为在转盘被移除时覆盖基部的盖的一个实施例在图11中绘出。如本文所述的帽可以通过任何方便的手段保持就位,包括例如,压缩力、紧固件等。由此,帽可以或可以不带螺纹。例如,在一些情况下,帽被配置有内螺纹,该内螺纹与基部的环形壁上的外螺纹相兼容,使得帽可以例如在装置不使用时被拧入到位。

[0143] 如上面的一些细节所述,本文描述的装置和系统的各种部件可以是对称的或非对称的。装置和系统的部件的对称性包括内部对称性和相对于另一个部件的对称性,例如,其中两个部件被对称定位或附接。

[0144] 在一些情况下,装置或系统的部件中的非对称性的存在可以在成像期间提供参考点以定向图像,即,提供参考点以区分成像的轨迹引导件的一侧与成像的轨迹引导件的另一侧。系统中例如可以在视觉上看到或者可以在MRI图像上识别出的任何非对称性可以用于定向系统的一个或多个部件。

[0145] 例如,在一些情况下,转台可以包含非对称性,包括但不限于例如,凹槽或凹口,以用作参考点。作为示例,在图12中描绘的转台的实施例中,转台被配置有在转台上的一个位置中的凹槽(箭头),以用作用于定向转台和/或识别转台的特定通道的参考点。可用作非对称性的其它有用特征包括但不限于例如平坦部分、螺钉孔、螺钉等。

[0146] 在一些情况下,轨迹引导件的样式可以非对称地布置,使得当在MRI成像器上观察时,非对称性可以用作参考点以及向用户或计算机指示靶向引导件的朝向的手段。例如,在如图13所绘出的一个实施例中,轨迹引导件(1300)(左侧图上没有附接有样式,右侧图上附接有样式)具有非对称配置的样式。除了这种非对称配置的一个样式之外的所有样式都对应于可调节转台(1301)的对称通道。转台还包含非对称凹槽(1302)。在所描绘的实施例中,非对称样式(1303)可以被配置为与非对称凹槽(1302)对准。因此,当轨迹引导件的样式被

插入到转台的通道和凹槽中时,非对称样式提供靶向系统的朝向并使用MRI成像识别转台的每个通道。

[0147] 本公开的系统还可以包括MRI成像器。如本文所使用的,术语“MRI成像器”通常是指使用本领域普通技术人员众所周知的核磁共振成像原理起作用的任何装置,包括但不限于相关医学领域中可商业获得的那些装置。

[0148] 生物医学系统

[0149] 本公开的方面包括靶向装置,其还可以包括用于向受试者递送靶向疗法的一个或多个生物医学系统。受试者生物医学系统将包括用于递送或执行上述任何治疗性方法的任何合适的装置,只要该装置或其可操作部分能够通过如本文所述的靶向装置的通道物理引入。

[0150] 在一些情况下,使用本公开的靶向装置应用的生物医学系统是治疗性递送装置,例如,药物递送装置。任何合适的药物递送装置可以用于本主题装置,包括但不限于例如,针、套管、渗透泵、导管等。

[0151] 在一些情况下,使用本公开的靶向装置应用的生物医学系统是用于将电流或其它能量(例如,热量)递送到受试者的期望区域的疗法装置。用于治疗性递送的任何合适的探针可以用于本主题装置,包括但不限于例如热探针、电极等。

[0152] 在一些情况下,通过本主题靶向系统的通道靶向的生物医学装置可以包括深度限位器。如本文所使用的,术语“深度限位器”是指用于防止生物医学装置不利和非期望地过度插入到受试者中的任何机构。在一些情况下,这种深度限位器可以被配置有足够的直径,以防止当深度限位器接触靶向装置的可调节转台时生物医学装置进入到受试者中。

[0153] 在一些情况下,本公开的生物医学系统包括具有MRI成像单元和具有对应的生物医学疗法装置的靶向装置的集成系统。在这样的系统中,MRI成像单元以及可选地靶向和/或递送装置可以可通信地连接到处理装置,诸如处理器。

[0154] 例如,在图16中描绘的实施例中,本公开的系统可以包括靶向装置,其具有与MRI成像器(“MRI”)的位置关系的靶向引导件,以允许MRI成像器对靶向装置、靶向引导件和受试者的期望治疗区域进行成像。MRI成像器还可以连接到处理单元,该处理单元被配置为从MRI成像器接收图像、处理图像并输出结果。在一些情况下,图像的处理可以包括确定靶向装置的一个或多个通道的轨迹并显示或以其它方式将结果报告给用户。在一些情况下,处理器连接的MRI成像器输出轨迹引导件的MRI图像,但是轨迹的任何确定是手动进行的。

[0155] 图17中描绘的实施例扩展了图16的实施例,其中系统还包括处理单元和靶向装置之间的连接。处理器和靶向装置之间的连接可以用于各种非互斥的目的。例如,在一些情况下,药剂、电流或其它疗法的递送可以由处理器进行计算机控制,使得在正确靶向时,计算机在有或没有进一步的用户输入的情况下触发递送。

[0156] 在一些情况下,靶向装置的靶向调节可以是计算机控制的。例如,靶向装置还可以包括可操作地耦合到可调节转台的一个或多个计算机控制的电动机或致动器,使得靶向调节可以是计算机控制的。计算机控制的靶向调节可以取决于定义调节的用户输入,或者调节可以基于计算机计算出的轨迹和调节来自动进行。无论调节是手动的还是计算机确定的,所描述的系统通常将至少包括用户输入来定义受试者的目标区域。

[0157] 图17的处理器单元包括被配置为从MRI成像器接收图像的图像处理单元(IPU)、被

配置为根据从IPU接收到的数据确定轨迹、计算所确定的轨迹和用户输入的期望轨迹之间的差异并发出任何必要的调节的信号的数据处理单元(DPU)。在一些情况下,可以将用信号通知的必要调节传送到计算机驱动器(“DRIVER”),该计算机驱动器将信号转换为移动指令,使得用户或电动机/致动器驱动的部件执行对靶向装置的必要调节。向受试者递送疗法也可以是用户控制的,或者可以是例如通过用于触发递送信号的一个或多个驱动器计算机控制的。

[0158] 在图18中概述了用于执行本文公开的使用所描述的系统靶向以向受试者递送过程的方法的处理步骤。基本上,使用本文描述的设备,靶向装置的基部被附接到受试者,并且转台被卡入到基部中。靶向引导件用于将MRI可见样式插入到转台中并执行MRI扫描。从MRI扫描确定初始轨迹,并且系统将所确定的轨迹与用户输入的期望轨迹进行比较。系统基于比较来计算调节,并将调节发信号通知给被配置为作出这种调节的系统的部件的用户。由用户或系统执行调节,并评估调节后的轨迹。如果调节后的轨迹足够,则可以移除MRI可见样式并且可以递送治疗。如果调节后的轨迹不足,则系统可以循环回到MRI扫描并且可以重复轨迹确定和调节。如上所述,图18中概述的各个处理可以在适当的情况下由计算机控制。

[0159] 在一些情况下,如本文所述的系统的部件可以通过有线数据连接来连接。任何合适且适当的有线数据连接可以用于连接例如如本文所述的所描述系统的部件,包括但不限于例如,商用电缆,诸如USB电缆、同轴电缆、串行电缆、C2G或Cat2电缆、Cat5/Cat5e/Cat6/Cat6a电缆、令牌环电缆(Cat4)、VGA电缆、HDMI电缆、RCA电缆、光纤电缆等。在一些情况下,例如,在数据安全性不太重要的情况下,可以采用无线数据连接,包括但不限于例如射频连接(例如,PAN/LAN/MAN/WAN无线联网、UHF无线电连接等)、红外数据传输连接、无线光学数据连接等。

[0160] 本公开的装置和系统还可以包括“存储器”,其能够存储信息,使得计算机可以在以后访问和检索该信息。可以基于用于访问所存储的信息的手段来选择任何方便的数据存储结构。在某些方面,信息可以存储在“永久性存储器”(即,不由于终止对计算机或处理器的供电而被擦除的存储器)或“非永久性存储器”中。计算机硬盘、CD-ROM、软盘、便携式闪存驱动器和DVD都是永久性存储器的示例。随机存取存储器(RAM)是非永久性存储器的示例。永久性存储器中的文件可以是可编辑和可重写的。

[0161] 基本上任何电路系统都可以被配置为用于执行本文公开的方法的装置和系统内的功能布置。这种电路系统的硬件架构,包括例如专门配置的计算机,是本领域技术人员众所周知的,并且可以包括硬件部件,包括一个或多个处理器(CPU)、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、内部或外部数据存储介质(例如,硬盘驱动器)。这种电路系统还可以包括用于处理图形信息并将其输出到显示组件的一个或多个图形板。上述部件可以在电路系统内(例如,在专用计算机内部)经由总线适当地互连。该电路系统还可以包括用于与诸如监视器、键盘、鼠标、网络等通用外部部件通信的合适接口。在一些实施例中,该电路系统可以能够并行处理或者可以是被配置为并行或分布式计算以增加本方法和程序的处理能力的网络的一部分。在一些实施例中,从存储介质读出的程序代码可以被写入到插入到电路系统中的扩展板或连接到电路系统的扩展单元中提供的存储器中,并且扩展板或扩展单元中提供的CPU等实际上可以根据编程的指令执行部分或全部操作,以便实现所描述的功能。

[0162] 除了例如如上所述的本公开的装置和系统的部件之外,本公开的系统还可以包括多个附加部件,诸如数据输出装置(例如,监视器和/或扬声器)、数据输入装置(例如,接口端口、键盘等)、可致动部件、电源等。

[0163] 计算机可读介质

[0164] 本公开包括存储用于本文描述的方法的指令的计算机可读介质,包括非瞬态计算机可读介质。本公开的方面包括存储指令的计算机可读介质,所述指令在由计算装置执行时使计算装置执行如本文所述的方法的一个或多个步骤。

[0165] 在某些实施例中,根据本文描述的方法的指令可以以“编程”的形式被编码到计算机可读介质上,其中如本文所使用的术语“计算机可读介质”是指参与向计算机提供指令和/或数据以供执行和/或处理的任何存储或传输介质。存储介质的示例包括软盘、硬盘、光盘、磁光盘、CD-ROM、CD-R、磁带、非易失性存储卡、ROM、DVD-ROM、蓝光盘、固态盘和网络附加存储(NAS),无论这些装置是在计算机的内部还是外部。包含信息的文件可以“存储”在计算机可读介质上,其中“存储”意味着记录信息,使得计算机可以在以后访问和检索该信息。

[0166] 本文描述的计算机实现的方法可以使用可以用任何数量的计算机编程语言中的一种或多种编写的编程来执行。这些语言包括例如Java(Sun Microsystems公司,Santa Clara,CA)、Visual Basic(Microsoft公司,Redmond,WA)和C++(AT&T公司,Bedminster,NJ),以及任何许多其它语言。

[0167] 虽然为了清楚理解的目的已经通过图示和示例的方式详细地描述了前述发明,但是对于本领域普通技术人员来说显而易见的是,根据本发明的教导,可以在不脱离所附权利要求的精神或范围的情况下对其进行某些改变和修改。

[0168] 因此,前面仅说明了本发明的原理。应该认识到的是,本领域技术人员将能够设计出各种布置,这些布置虽然未在本文中明确描述或示出,但实施了本发明的原理并且被包括在本发明的精神和范围内。此外,本文所述的所有示例和条件语言主要旨在帮助读者理解本发明的原理和发明人为了促进本领域所贡献的概念,并且应该被解释为不限于这些具体叙述的示例和条件。此外,本文叙述本发明的原理、方面和实施例以及其具体示例的所有陈述旨在涵盖其结构和功能等同物。此外,这些等同物旨在包括当前已知的等同物和将来开发的等同物,即,开发的执行相同功能的任何元件,而不管结构如何。因此,本发明的范围不旨在限于本文示出和描述的示例性实施例。相反,本发明的范围和精神由所附权利要求实施。

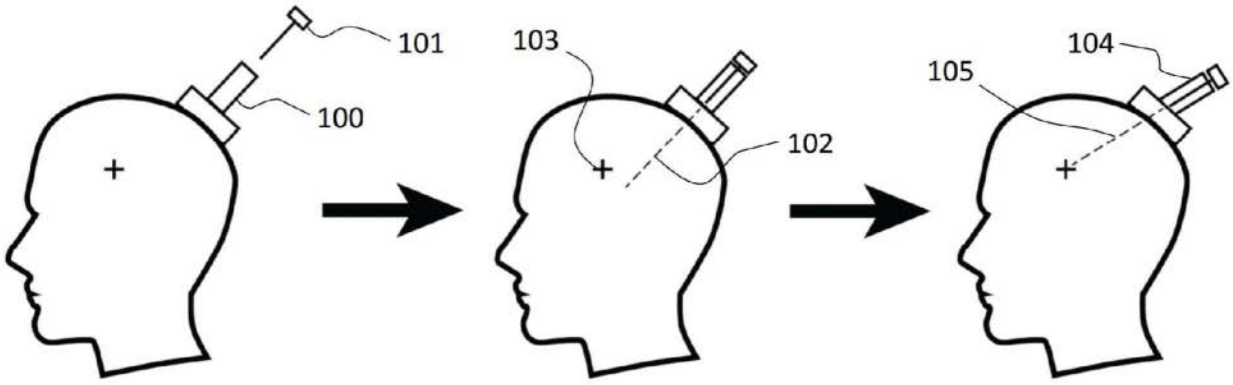

101
100
103
102
105
104

图1

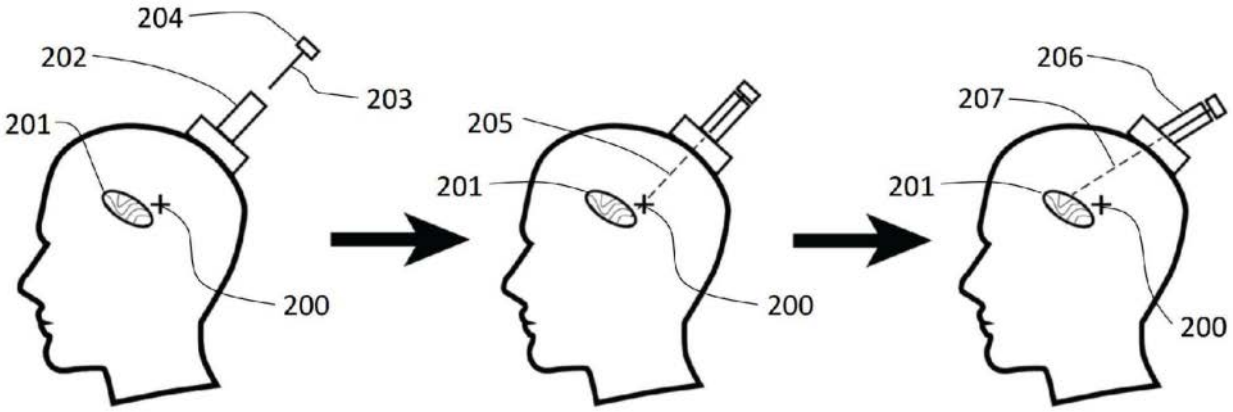

204
202
203
201
200
205
201
200
206
207
201
200

图2

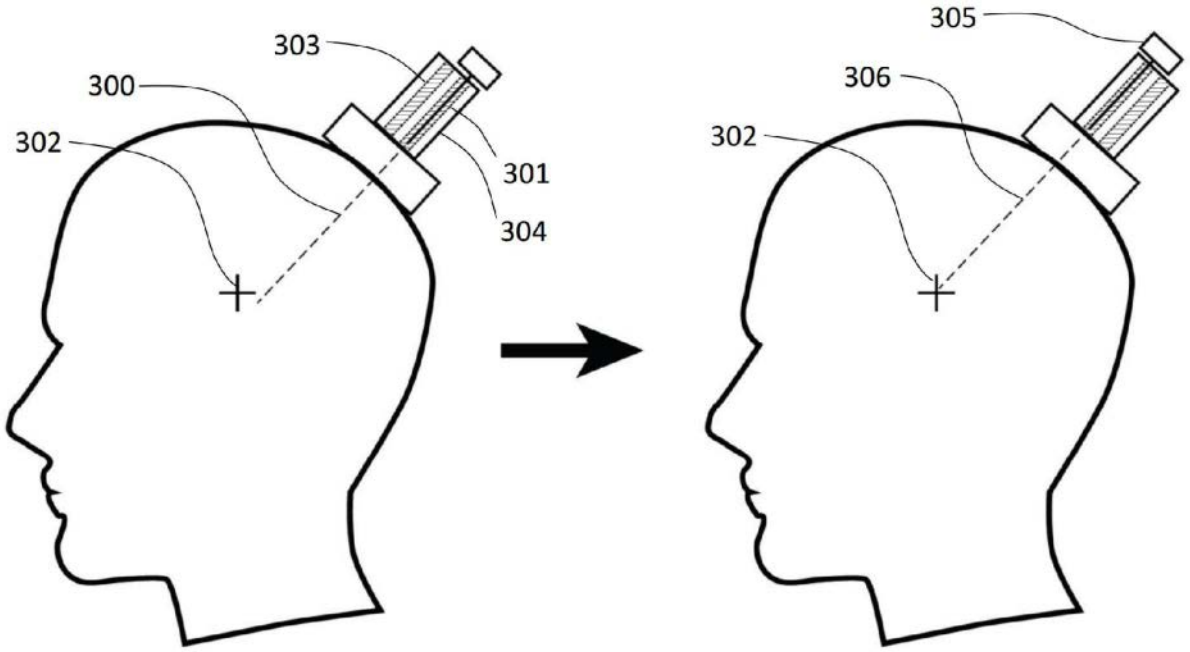


图3

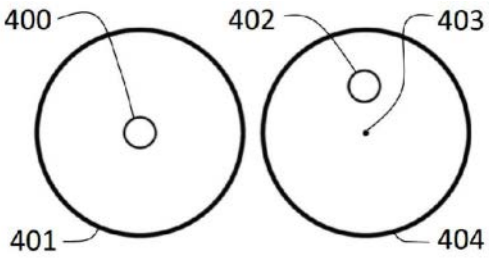


图4A

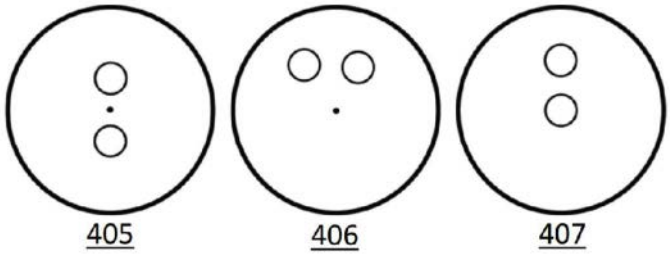


图4B

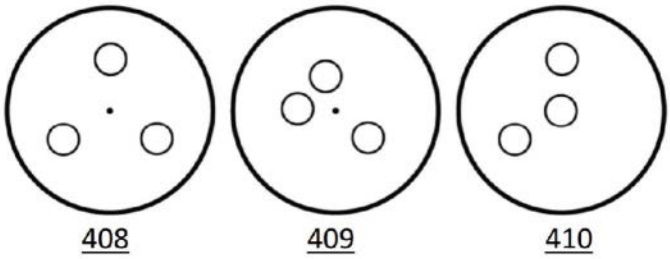


图4C

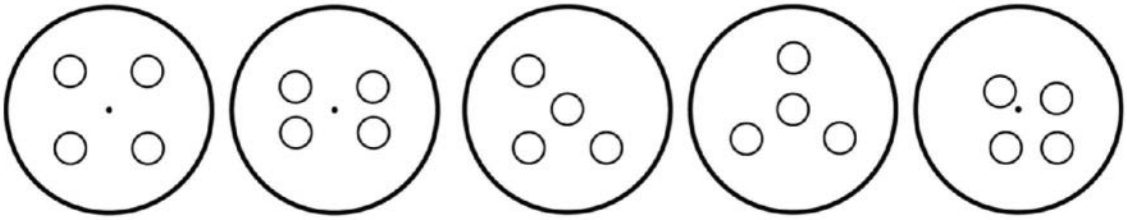


图4D

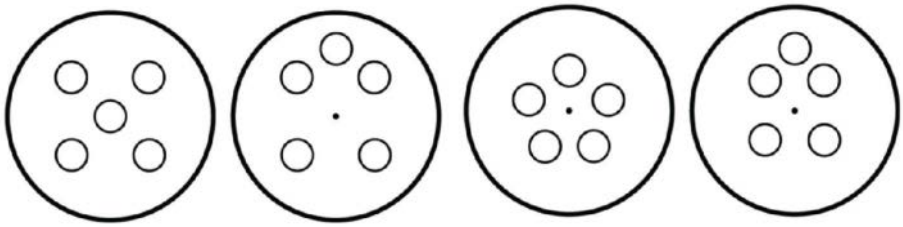


图4E

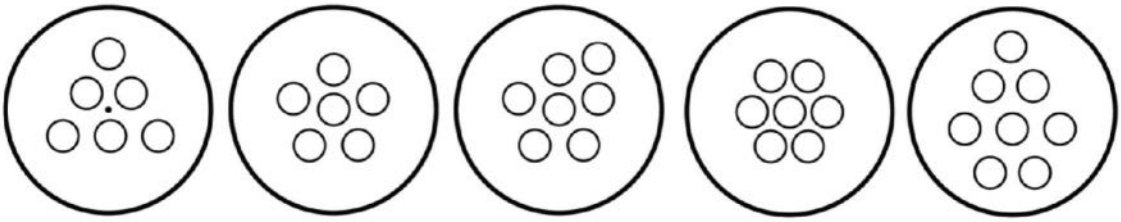


图4F

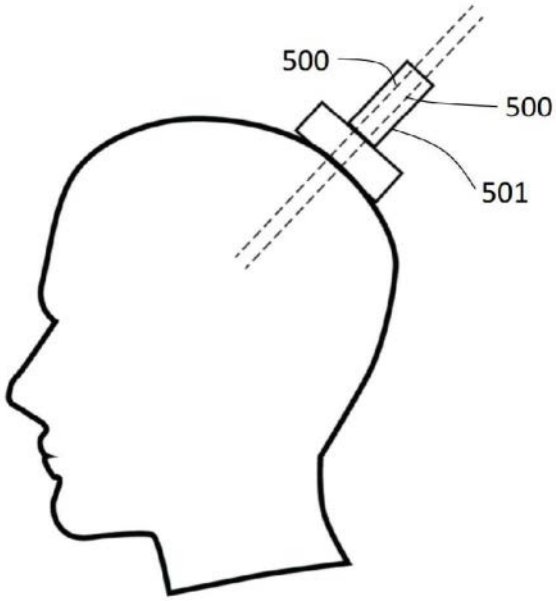


图5A

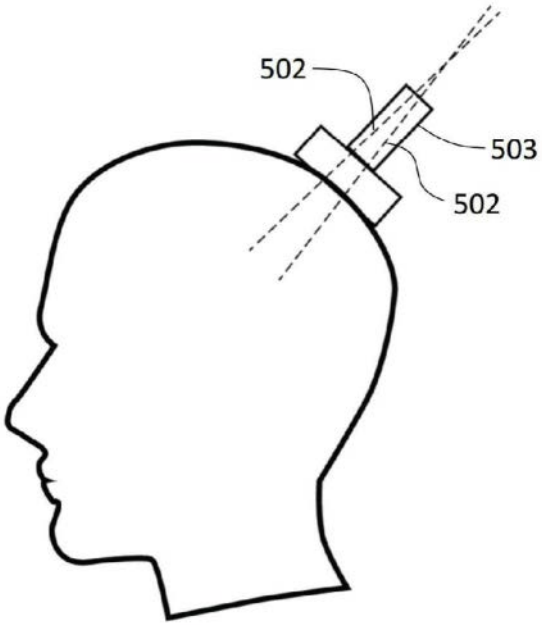


图5B

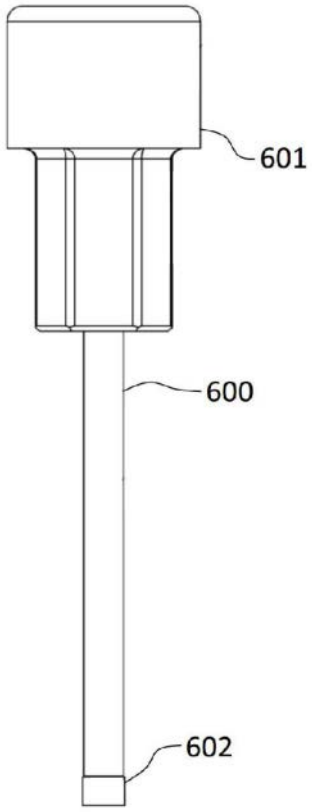


图6A

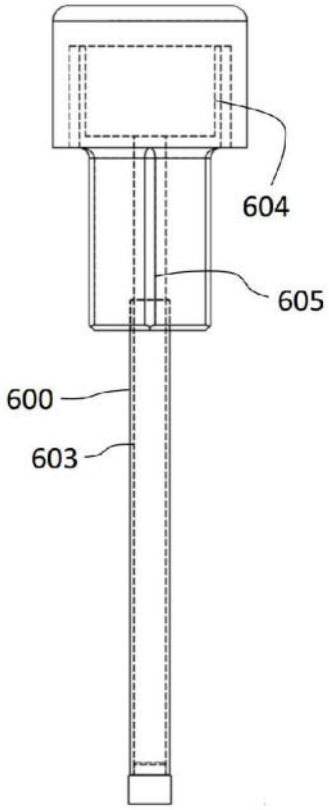


图6B

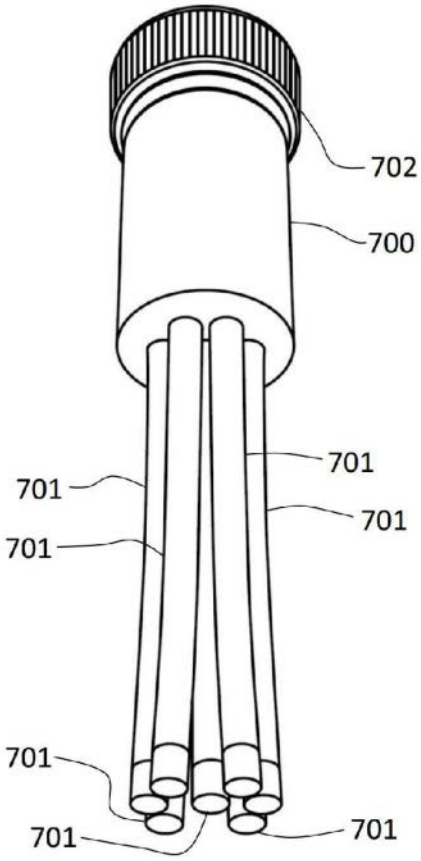


图7A

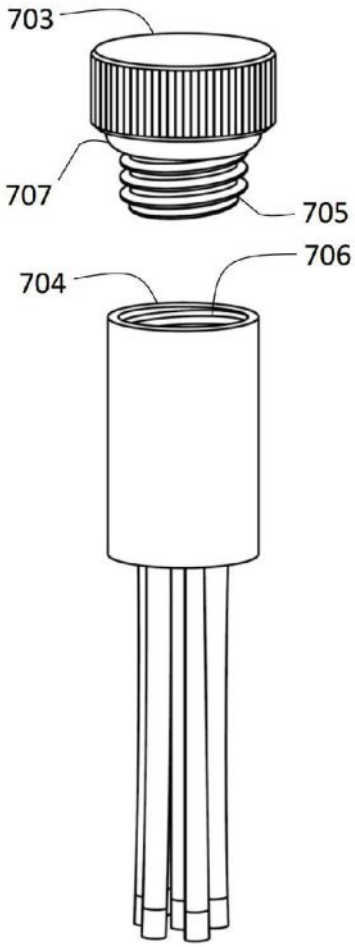


图7B

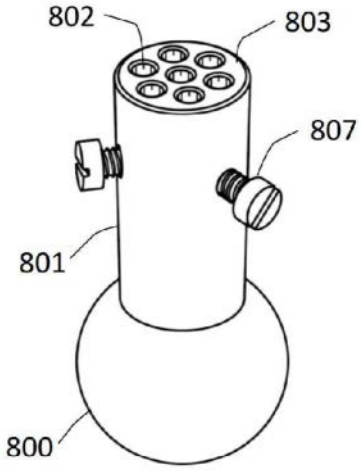


图8A

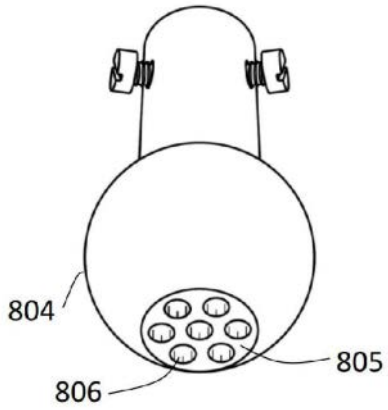


图8B

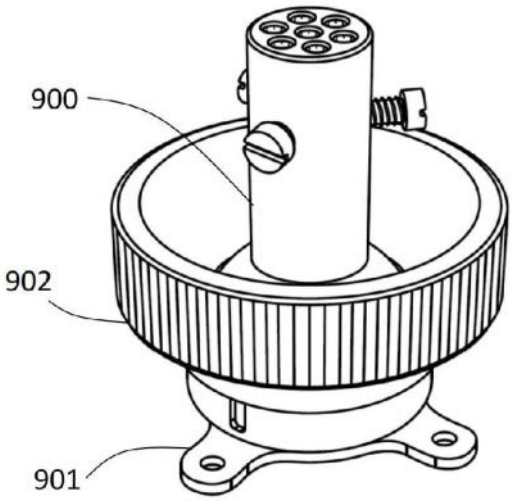


图9A

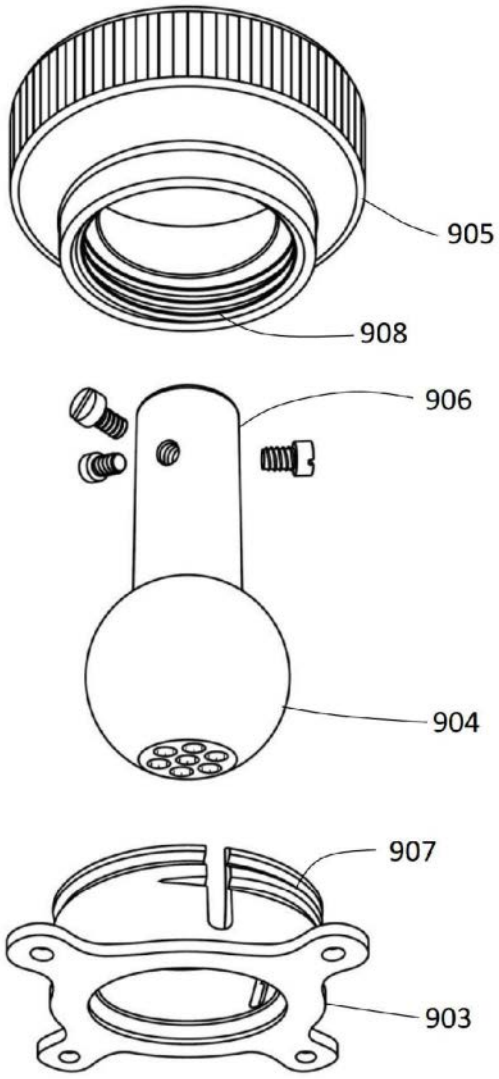


图9B

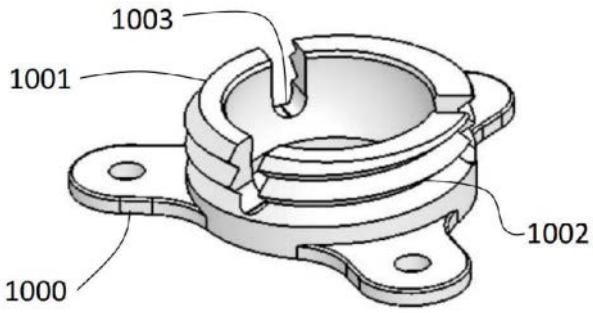


图10



图11

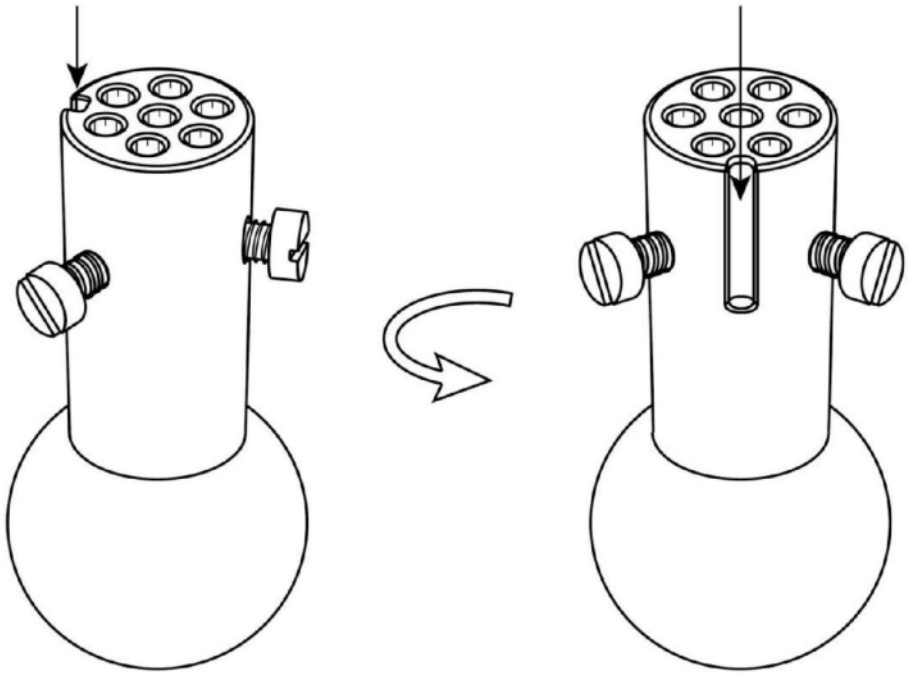


图12

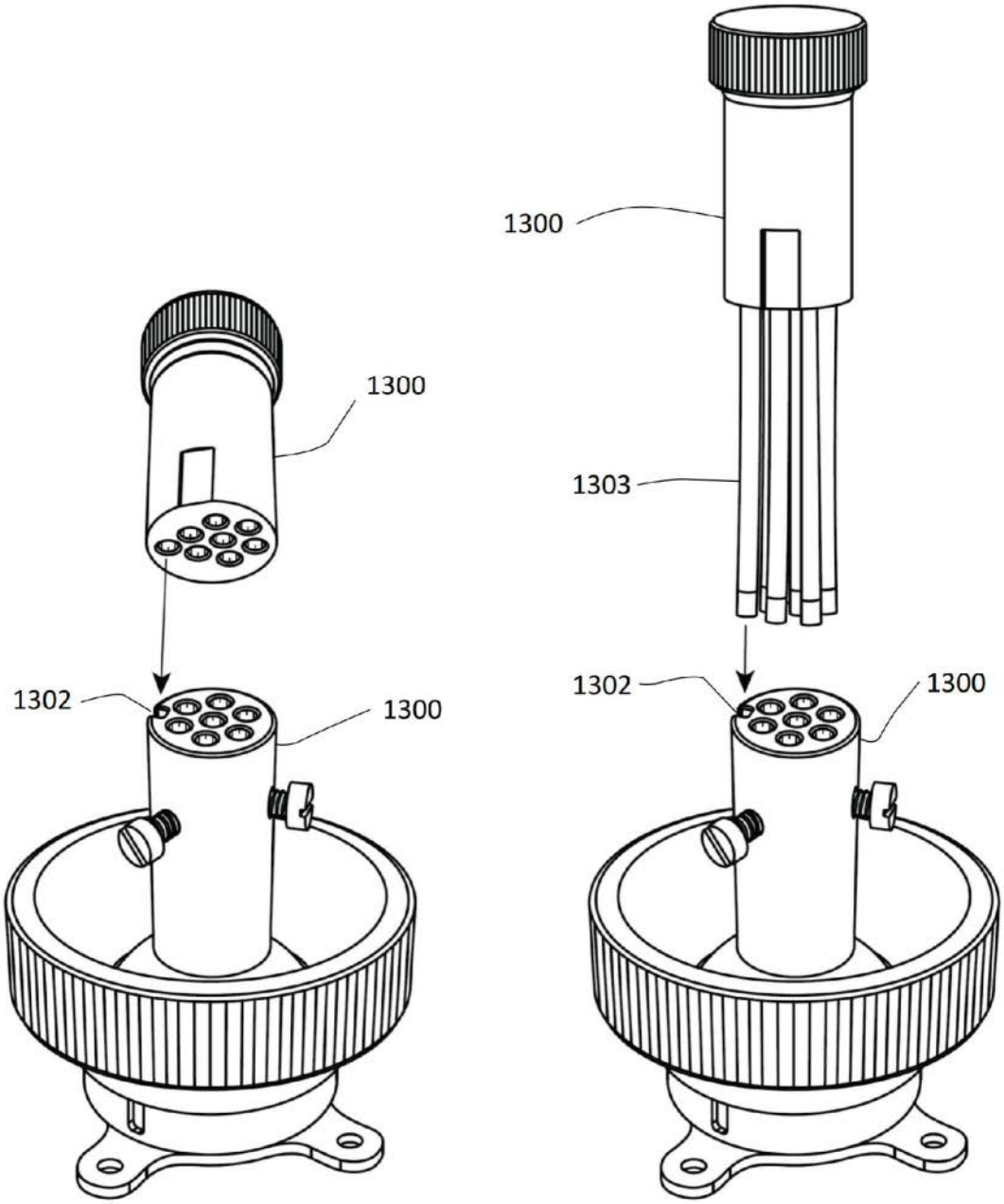


图13

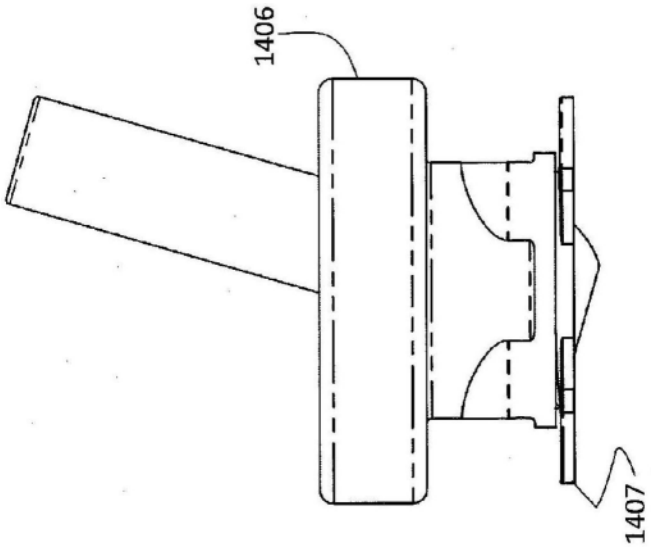


图14A

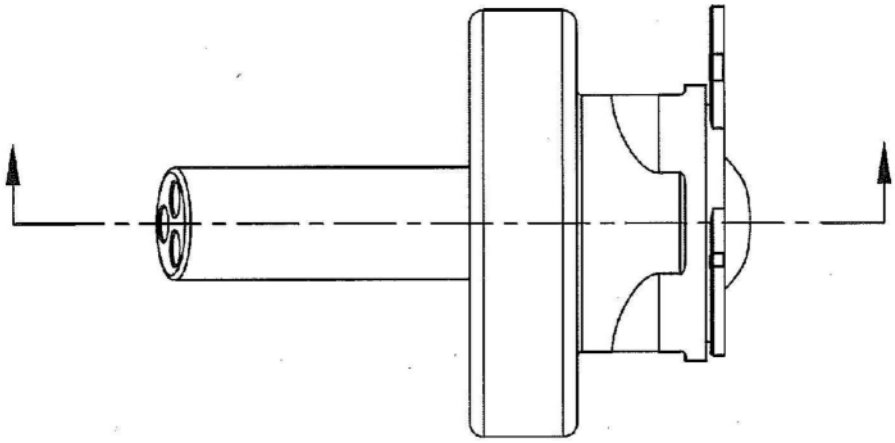


图14B

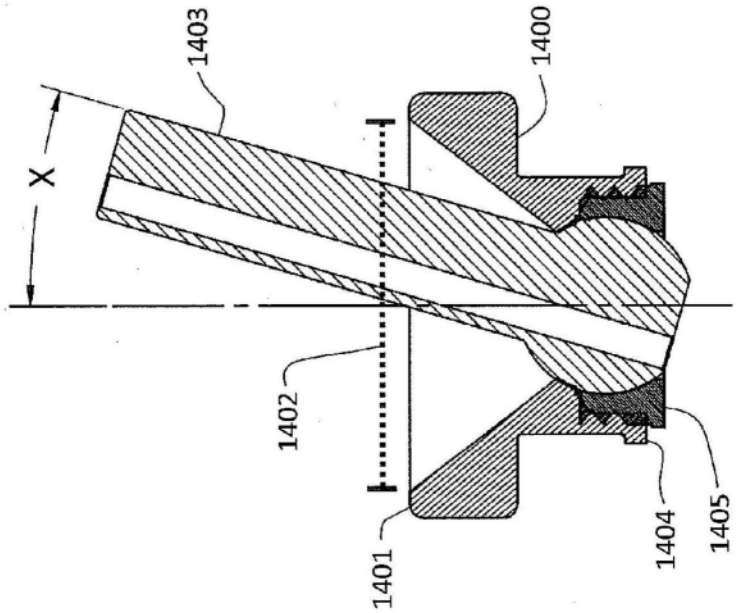


图14C

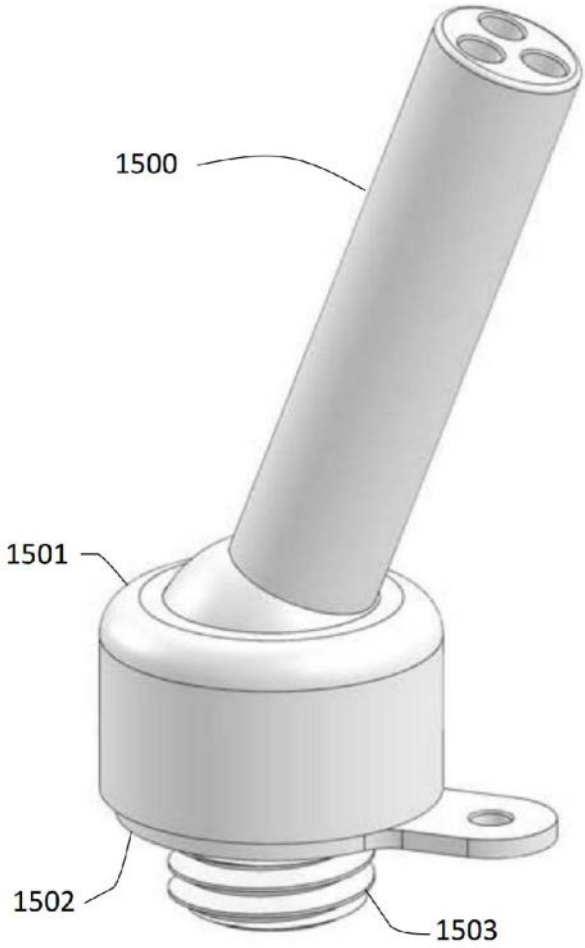


图15A

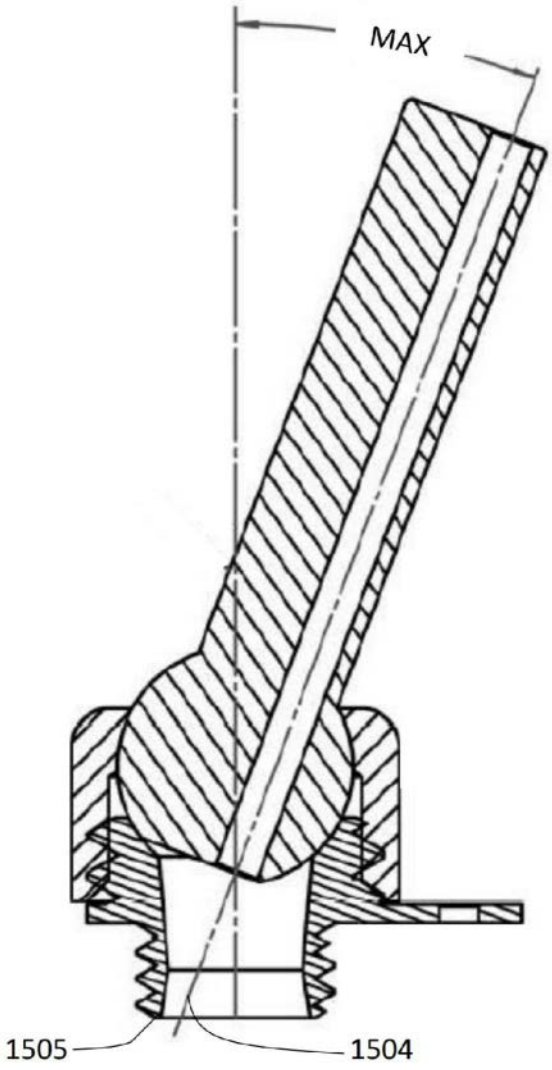


图15B

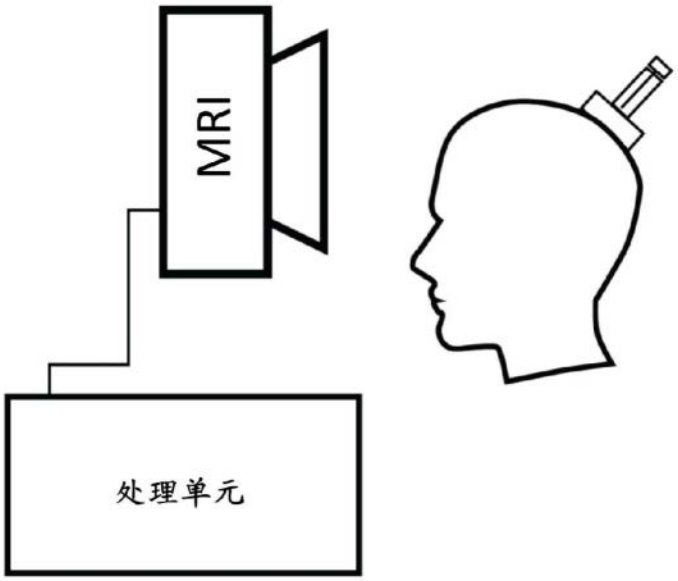


图16

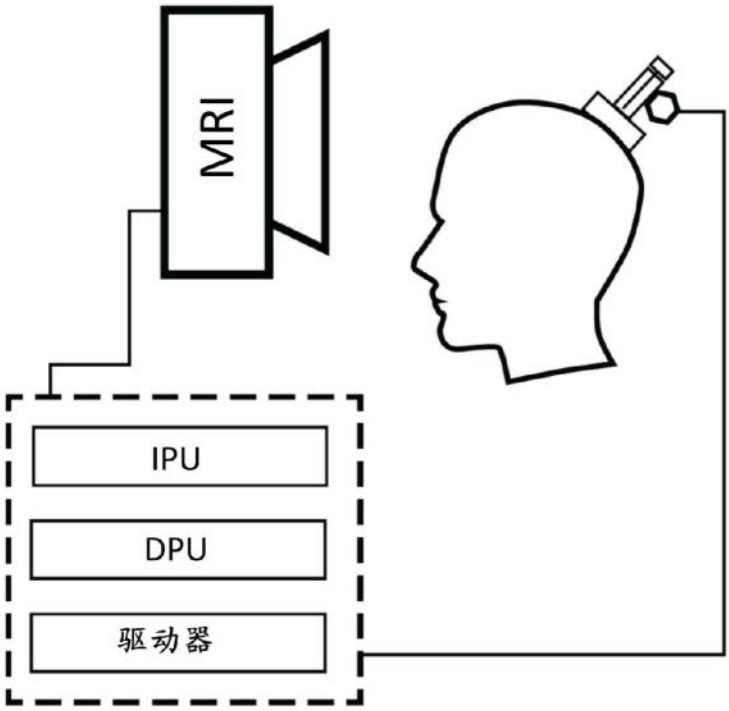


图17

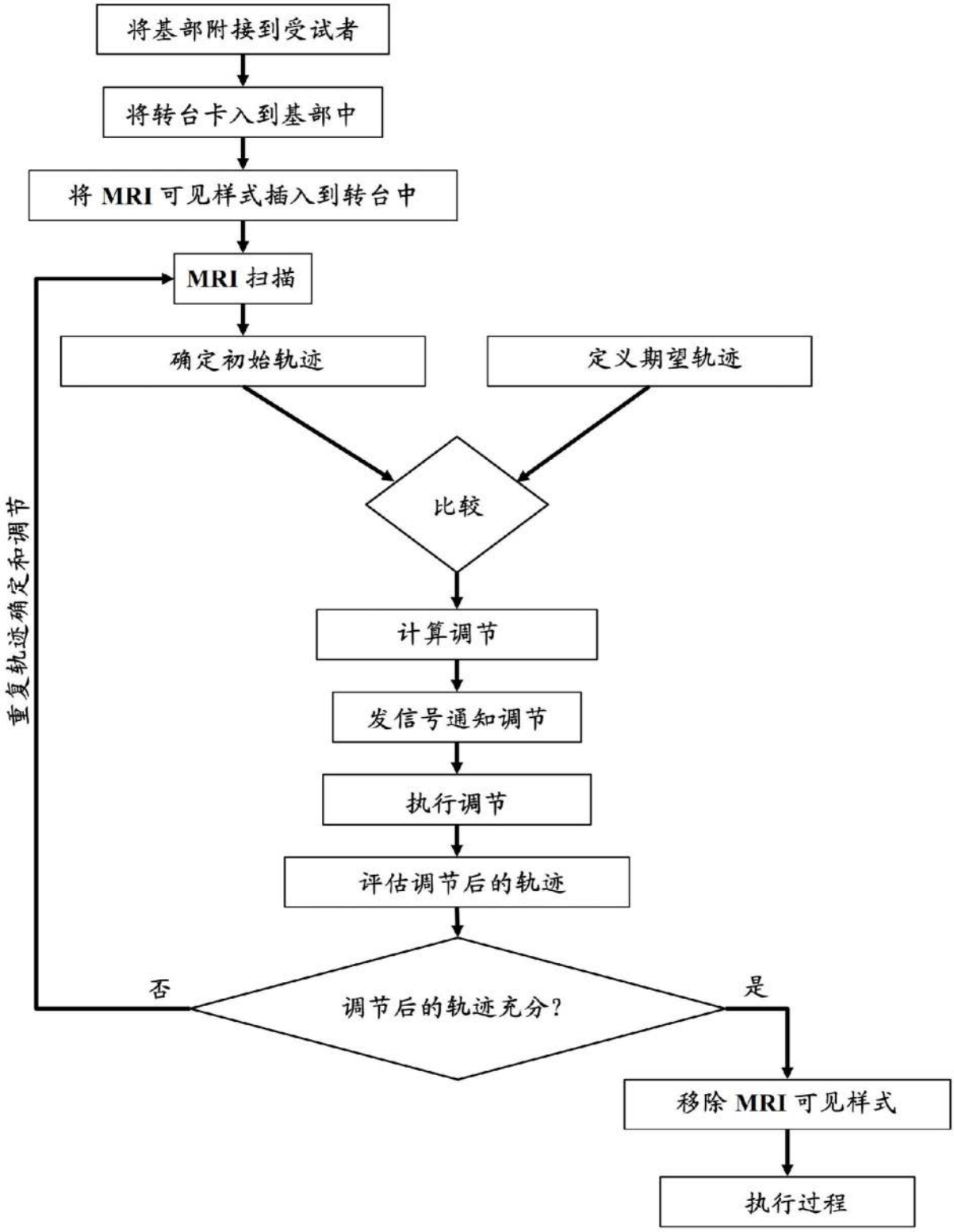

将基部附接到受试者
将转台卡入到基部中
将 MRI 可见样式插入到转台中
MRI 扫描
确定初始轨迹
定义期望轨迹
比较
计算调节
发信号通知调节
执行调节
评估调节后的轨迹
调节后的轨迹充分?
否
是
重复轨迹确定和调节
移除 MRI 可见样式
执行过程

图18