



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111712301 B

(45) 授权公告日 2022.07.22

(21) 申请号 201880089076.2

(22) 申请日 2018.12.05

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111712301 A

(43) 申请公布日 2020.09.25

(30) 优先权数据

62/597,071 2017.12.11 US

62/597,076 2017.12.11 US

62/597,073 2017.12.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/001603 2018.12.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/116107 EN 2019.06.20

(73) 专利权人 医视特有限公司

地址 以色列提拉特卡尔迈勒市

(72) 发明人 K·沃特曼 约阿夫·利维  
O·普鲁斯 S·维塔克

(74) 专利代理机构 南京苏创专利代理事务所  
(普通合伙) 32273

专利代理人 常晓慧

(51) Int.CI.

A61N 7/02 (2006.01)

A61B 8/08 (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 6740039 B1, 2004.05.25

WO 2014135987 A2, 2014.09.12

WO 2017066442 A1, 2017.04.20

审查员 林丽燕

权利要求书2页 说明书13页 附图11页

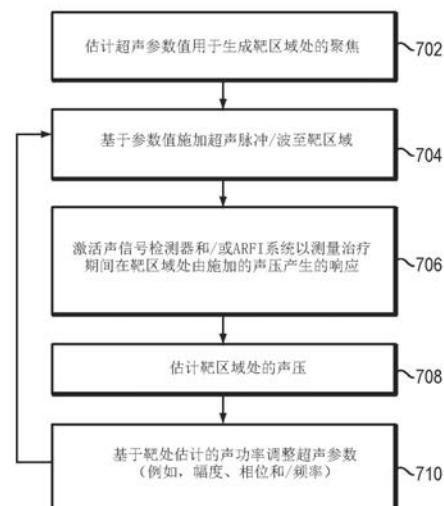
(54) 发明名称

适应性闭环超声治疗

(57) 摘要

聚焦超声换能器的各种方法包括使超声换能器将超声波传输到靶区域；使检测系统间接测量聚焦特性；以及至少部分地基于间接测量的聚焦特性，调整与换能器元件中的至少一个相关联的参数值，以便在靶区域处获得靶治疗功率。

700



1. 一种用于聚焦超声换能器的系统,包括:  
超声换能器,其包括多个换能器元件;  
声信号检测器,用于间接测量包括附近的外源试剂或微泡的靶区域处的聚焦特性;以及  
控制器,配置为:
  - (a) 使超声换能器将超声波传输到靶区域;
  - (b) 通过测量来自外源试剂或微泡的声信号,使声信号检测器间接测量聚焦特性,其中所述聚焦特性包括声压或峰值声强中的至少一项;以及
  - (c) 至少部分地基于间接测量的聚焦特性,调整与换能器元件中的至少一个相关联的参数值,从而在靶区域处实现靶治疗功率。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述声信号检测器进一步配置为测量非靶区域处的声压或峰值声强中的至少一项,且所述控制器进一步配置为调整与换能器元件中的至少一个相关联的参数值以便避免对非靶组织的损伤。
3. 根据权利要求1所述的系统,进一步包括用于将外源试剂或微泡引入至所述靶区域的施用装置。
4. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为使所述声信号检测器测量来自所述外源试剂或微泡的声信号。
5. 根据权利要求4所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为至少部分地基于与测量的声信号相关联的值来确定所述聚焦特性。
6. 根据权利要求5所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为:  
建立与测量的声信号相关联的值与聚焦特性之间的关系;以及  
至少部分地基于所述关系来确定聚焦特性。
7. 根据权利要求5所述的系统,其中,所述与测量的声信号相关联的值包括幅度、功率、波型或频谱特征中的至少一项。
8. 根据权利要求3所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为调整参数值以(i)引起微泡的空化,以及(ii)使微泡在空化期间充当半波长或四分之一波长的刚性球反射器。
9. 根据权利要求3所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为使所述换能器元件中的至少一些测量来自所述外源试剂或微泡的声信号。
10. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为:  
将与间接测量的聚焦特性相关联的测量的治疗功率与预定值进行比较;且  
通过确定测量的治疗功率小于预定值,使施用装置将外源试剂或微泡引入至靶区域。
11. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述参数值包括驱动所述换能器元件中的至少之一的信号的频率、相位、功率水平或幅度中的至少之一。
12. 根据权利要求11所述的系统,其中,所述声信号检测器间接地测量所述换能器元件的两个或更多个区域处的聚焦特性,所述控制器进一步配置为至少部分地基于所述换能器元件的两个或更多个区域处的测量来调整所述参数值。
13. 根据权利要求12所述的系统,其中:  
所述声信号检测器包括两个或更多个声信号检测器,用于测量在换能器元件的两个或更多个区域处来自靶区域的声信号的强度,且

所述控制器进一步配置为至少部分地基于声信号的测量的强度来调整与换能器元件的两个或更多个区域相关联的功率水平。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为调整与换能器元件的两个或更多个区域相关联的功率水平,以便补偿在换能器元件的两个或更多个区域处测量的声信号的强度之间的差异。

15. 根据权利要求12所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为基于声模拟来调整与所述换能器元件中的至少一个相关联的参数值。

16. 根据权利要求15所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为调整与所述换能器元件中的至少一个相关联的参数值,以便在靶区域处定形声束。

17. 根据权利要求11所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为至少部分地基于所述间接测量的聚焦特性来确定在靶区域处的组织的能量吸收。

18. 根据权利要求17所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为至少部分地基于所述能量吸收来确定频率。

19. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为:

(d) 基于调整的参数值将第二超声波传输到靶区域;以及

(e) 重复步骤(b)、(c)、(d),直到满足停止条件为止。

20. 根据权利要求19所述的系统,其中,所述停止条件为以下所述中的一项或多项:

当前测量的聚焦特性与先前测量的聚焦特性之间的差值低于阈值;或

迭代次数超过预定的限制。

21. 一种用于聚焦超声换能器的系统,包括:

超声换能器,包括换能器元件的多个子集,每个子集相对于靶区域具有不同的空间布置;

声信号检测器,用于测量包括附近的外源试剂或微泡的靶区域处的聚焦特性;以及  
控制器,配置为:

(a) 使换能器元件的两个或更多子集将超声波传输到靶区域;

(b) 通过测量来自外源试剂或微泡的声信号,使声信号检测器间接测量聚焦特性,其中所述聚焦特性包括声压或峰值声强中的至少一项;以及

(c) 至少部分地基于间接测量的聚焦特性,调整与换能器元件的子集的至少一个相关联的参数值,从而在靶区域处实现靶治疗功率。

22. 根据权利要求21所述的系统,其中,所述参数值包括发射功率。

23. 根据权利要求21所述的系统,其中,所述声信号检测器进一步配置为测量非靶区域处的声压或峰值声强中的至少一项,并且所述控制器进一步配置为调整与换能器元件的子集中的至少一个相关联的频率或发射功率,以避免损伤非靶组织。

## 适应性闭环超声治疗

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求美国临时专利申请第62/597,071号、第62/597,076号和第62/597,073号(均于2017年12月11日提交)的权益和优先权,其全部公开内容通过引用并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本发明总体上涉及超声治疗,并且特别地,涉及用于测量超声束的聚焦特性并基于此来调节超声的参数以便优化聚焦特性的系统和方法。

### 背景技术

[0004] 聚焦超声(即,频率大于约20千赫兹的声波)可用于对患者体内的内部身体组织进行成像或治疗。例如,超声波可用于与肿瘤切除、靶向给药、打开血脑屏障(BBB)、栓塞溶解和其他医疗程序相关的应用。在治疗期间,将压电陶瓷换能器放置在患者外部,但紧邻要治疗的靶区域。换能器将电子驱动信号转换成机械振动,从而产生声波的发射。换能器可以设置几何形状并与其他这样的换能器一起定位,使得它们发射的超声能量共同在对应于靶区域(或在靶区域内)的“聚焦区”处形成聚焦波束。可选地或另外地,单个换能器可以由多个单独驱动的换能器元件形成,换能器元件的相位和/或幅度可以各自独立地控制。这种“相控阵列”换能器有助于通过调节换能器之间的相对相位将聚焦区引导到不同的位置。如本文所用,术语“元件”表示阵列中的单个换能器或单个换能器的可独立驱动的部分。

[0005] 当声能穿过组织时,它可以通过多种过程与组织相互作用,包括传播、散射、吸收、反射和折射。到达靶区域的声能的强度通常决定治疗的治疗效果,即在聚焦区附近破坏的组织的体积。聚焦区的尺寸还可能取决于系统参数,例如换能器元件特征、声能的频率和聚焦深度(从换能器到聚焦区的距离),以及与患者有关的参数,例如组织不均匀性。

[0006] 当换能器被激活时,可以基于每个换能器元件到聚焦区的距离来调整传递到每个换能器元件的驱动信号的相对相位。通常,平均声速用于估计声能穿过组织的速度并预测聚焦区的位置。

[0007] 尽管对于给定的换能器阵列,系统参数通常是固定的,但是组织均匀性可能因患者、甚至在同一患者和器官内的不同组织区域之间也存在很大差异。组织不均匀性可能会降低到达聚焦区的声能强度,甚至可能使聚焦区的位置在患者体内移动。具体地,由于声音的速度在不同类型的组织中不同,所以随着声能束的一部分沿着波束路径中具有不同组织类型的不同路径行进,它们可能会经历不同的声速,这会改变从各个换能器元件传输的声能的相对相位。这种相移可能会降低在聚焦区处的声能的相长干涉,从而降低治疗效果,甚至可能以无法预测的方式移动聚焦区。

[0008] 组织不均匀性也可能导致声能在具有不同声速的组织区域的边界处折射。折射可能降低相长干涉,且因此降低聚焦区处的声能强度,特别是当声能穿过骨骼时。失真的聚焦和降低的声强度可能会严重影响在靶处的治疗效率和功效。

[0009] 因此,需要一种在特定患者的靶区域处测量聚焦特性并调整超声换能器的参数以

优化聚焦特性,从而最大化在焦点处可用的声能的量的方法。

## 发明内容

[0010] 本发明的各种实施例提供用于在治疗程序期间实时测量靶区域处的超声聚焦特性(例如,声功率或峰值声强度)并基于次调整换能器元件的一个或多个参数(例如,幅度、频率和/或相移)以便实现一个或多个期望聚焦特性的系统和方法。聚焦特性可以使用任何合适的方法间接地测量。例如,在一个实施例中,使用声辐射力脉冲(ARFI)成像来测量在治疗期间靶区域处的声压产生的组织位移;组织位移与集中在测量区域处的能量的量有关,且因此与聚焦的质量有关。替代地,声压(其也与传递的声能相关)可以使用来自靶区域的声信号来间接地测量。例如,在治疗期间,小气泡(“微泡”)可能在靶区域内产生和/或引入到靶区域中。微泡可以充当超声反射器。替代地,可以引入其他外源试剂,这些外源试剂可以充当反射器(例如,参见<http://tinyurl.com/y7ug731r>)或在体内转化为反射器(例如,超声触发的相变纳米液滴——例如,参见<http://tinyurl.com/yc8ommz5>)。通过分析表征来自微泡的反射的信息(例如,功率、幅度和/或频谱的形状),可以估计靶区域处的声压(且从而,估计能量集中)。在各种实施例中,基于测量的声压(使用ARFI、微泡反射或任何合适的方法),可以调整换能器参数(例如,相移、频率和/或幅度)。可以重复这些调整,直到检测到的ARFI信号或微泡反射信号与如相应的声压所指示的期望聚焦特性一致为止。如本文所使用的,术语“间接测量的”或“间接测量值”是指不是聚焦特性的参数值的测量值(例如,聚焦中的声功率或峰值强度);而是,测量的参数值为聚焦特性的函数,且因此,基于参数值的测量值,可以推断出聚焦特性。

[0011] 另外地或替代地,可以通过不同的换能器区域和/或与不同的换能器区域相关联的多个声信号检测器来测量从靶反射的声信号。这些换能器区域(或声信号检测器)接收到的反射信号的相对幅度可以揭示出来自换能器的各个区域在靶区域101处的能量的相对贡献。基于该信息,可以调整与换能器区域相关联的参数值,以便改善聚焦特性和/或使靶处的声束成形。例如,发现换能器区域的输出幅度有助于在低于预期的靶处的能量强度,换能器区域的输出幅度可以增大,以补偿例如沿其波束路径的能量损失。另外,通过调整与换能器元件相关联的幅度变迹(*amplitude apodization*)和/或相位,可以将聚焦定形为符合特定的靶形状。聚焦定形可以基于来自靶的反射信号和/或声模拟。

[0012] 通常,如所指出的,在靶区域处产生的声效应与该区域中的峰值声强以及与靶组织的能量吸收成正相关。另外,较高的吸收发生在较高的频率时。另一方面,在到达靶的途中,波束强度中的声损耗与频率成正相关。为了最大化在靶处传递的声能,可能需要选择最佳的超声频率(考虑在波束路径和靶处在该频率的吸收系数的值)以在靶处提供最大的能量沉积。在各种实施例中,这是通过迭代地设置超声处理靶的测试频率以及使用ARFI直接测量声效应来实现的,或者通过使用来自微泡的反射以测量在靶处产生的声压来实现的。基于测得的声压及其相应的测试频率,可以计算或估计与频率相关的吸收系数。在一个实施例中,然后可以至少部分地基于计算的吸收系数来确定使在靶区域处吸收的能量最大化的最佳频率。替代地,可以选择与最大声压相对应的测试频率作为最佳频率。在治疗期间,可以根据确定的最佳频率激活超声换能器以治疗靶。

[0013] 尽管被选择为最佳的频率可以使在靶区域处吸收的能量最大化,但是它也可能将

能量传递到周围的非靶组织,超出可容忍的水平,从而导致对非靶组织的不希望的损伤。因此,可以优选地应用具有对应于较小吸收系数的频率的超声处理(与最佳频率的超声处理相比),以避免对非靶组织的损伤,从而为了更高的临床安全性折衷在靶区域处的能量吸收。在一个实施方式中,当靶处的能量吸收低于产生最小可接受的治疗效率所需的能量吸收时,可以在靶区域处引入和/或产生微泡以增强超声治疗效果。

[0014] 因此,一方面,本发明涉及一种用于聚焦超声换能器的系统。在各种实施例中,所述系统包括具有多个换能器元件的超声换能器;检测系统,用于间接测量靶区域处的聚焦特性(例如,声压和/或峰值声强);和控制器。在一个实施方式中,所述控制器配置为(a)使超声换能器将超声波传输到靶区域;(b)使检测系统间接测量聚焦特性;以及(c)至少部分地基于间接测量的聚焦特性,调整与一个或多个换能器元件关联的参数值(例如,频率、相位、功率水平或幅度),以实现靶区域处的靶治疗功率。

[0015] 另外,检测系统可以进一步配置为测量非靶区域处的声压和/或峰值声强;控制器进一步配置为调整与换能器元件相关联的参数值,从而避免对非靶组织的损伤。在各种实施例中,控制器进一步配置为(d)基于调整的参数值将第二超声波传输到靶区域;以及(e)重复步骤(b)、(c)、(d)直到满足停止条件。停止条件可以是例如当前测量的聚焦特性与先前测量的聚焦特性之间的差低于阈值和/或迭代次数超过预定极限。

[0016] 检测系统可以包括ARFI成像系统和/或声信号检测器。另外,所述系统可以进一步包括用于将外源试剂或微泡引入到靶区域的施用装置。控制器然后可以进一步配置为使声信号检测器测量来自外源试剂或微泡的声信号。在一个实施例中,控制器进一步配置为至少部分地基于与测量的声信号相关联的值(例如,幅度、功率、波型和/或频谱特征)来确定聚焦特性。另外,控制器可以进一步配置为建立与测量的声信号相关联的值与聚焦特性之间的关系,并且至少部分地基于该关系来确定聚焦特性。在一些实施例中,控制器进一步配置为调整参数值以(i)引起微泡的空化,以及(ii)使微泡在空化期间充当半波长或四分之一波长的刚性球反射器。

[0017] 另外,控制器可以进一步配置为使至少其中一些换能器元件测量来自外源试剂或微泡的声信号。此外,控制器可以进一步配置为将与间接测量的聚焦特性相关联的测量的治疗功率与预定值进行比较;当确定测量的治疗功率小于预定值时,使施用装置向靶区域引入外源试剂或微泡。

[0018] 检测系统可以间接地测量在换能器元件的两个或更多个区域处的聚焦特性;然后,控制器可以进一步配置为至少部分地基于在换能器元件的两个或更多个区域处的测量值来调整参数值。例如,检测系统可以包括两个或更多个声信号检测器,用于测量来自换能器元件的两个或更多个区域处的靶区域的声信号的强度,且控制器进一步配置为至少部分地基于声信号的测量强度调整与换能器元件的两个或更多个区域相关联的功率水平。在各种实施例中,控制器进一步配置为调整与换能器元件的两个或更多个区域相关联的功率水平,以便补偿在换能器元件的两个或更多个区域处测量的声信号的强度之间的差异。附加地或替代地,控制器可以进一步配置为基于声模拟来调整与换能器元件相关联的参数值。控制器可以进一步配置为调整与换能器元件相关联的参数值,以便在靶区域处定形声束。在一个实施例中,控制器进一步配置为至少部分地基于间接测量的聚焦特性来确定靶区域处组织的能量吸收。然后,控制器可以进一步配置为至少部分地基于能量吸收来确定频率。

[0019] 另一方面,本发明涉及一种使具有多个换能器元件的超声换能器聚焦的方法。在各种实施例中,所述方法包括: (a) 使超声换能器将超声波传输到靶区域; (b) 间接测量靶区域处的聚焦特性(例如,声压和/或峰值声强); 以及 (c) 至少部分地基于间接测量的聚焦特性, 调整与一个或多个换能器元件相关联的参数值(例如,频率、相位、功率水平或幅度), 以实现靶区域处的靶治疗功率。

[0020] 另外,所述方法可以进一步包括测量非靶区域处的声压和/或峰值声强; 以及调整与换能器元件相关的参数值,以便避免损伤非靶组织。在各种实施例中,所述方法进一步包括 (d) 基于调整的参数值将第二超声波传输到靶区域; 以及 (e) 重复步骤 (b)、(c)、(d) 直到满足停止条件。停止条件可以是例如当前测量的聚焦特性与先前测量的聚焦特性之间的差低于阈值和/或迭代次数超过预定极限。

[0021] 聚焦特性可以使用ARFI成像系统和/或声信号检测器间接地测量。另外,所述方法可以进一步包括将外源试剂或微泡引入至靶区域。所述方法然后可以包括测量来自引入的外源试剂或微泡的声信号。另外,所述方法可以进一步包括至少部分地基于与测量的声信号相关联的值(例如,幅度、功率、波型或频谱特征)来确定聚焦特性。在一个实施例中,所述方法进一步包括建立与测量的声信号相关联的值与聚焦特性之间关系; 以及至少部分地基于所述关系来确定聚焦特性。在一些实施例中,所述方法进一步包括调整参数值以 (i) 引起微泡的空化, 以及 (ii) 使微泡在空化期间充当半波长或四分之一波长的刚性球反射器。另外,所述方法可以进一步包括使至少其中一些换能器元件测量来自引入的外源试剂或微泡的声信号。此外,所述方法可以包括将与间接测量的聚焦特性相关联的测量的治疗功率与预定值进行比较; 当确定测量的治疗功率小于预定值时, 使施用装置向靶区域引入外源试剂或微泡。

[0022] 在各种实施例中,所述方法进一步包括间接地测量在换能器元件的两个或更多个区域处的聚焦特性; 以及至少部分地基于在换能器元件的两个或更多个区域处的测量来调整参数值。例如,所述方法可以进一步包括测量来自换能器元件的两个或更多个区域处的靶区域的声信号的强度; 以及至少部分地基于测量的声信号强度调整与换能器元件的两个或更多个区域相关联的功率水平。在一个实施方式中,所述方法进一步包括调整与换能器元件的两个或更多个区域相关联的功率水平,以便补偿在换能器元件的两个或更多个区域处测量的声信号的强度之间的差异。附加地或替代地,所述方法可以进一步包括基于声模拟来调整与换能器元件相关联的参数值。所述方法可以进一步包括调整与换能器元件相关联的参数值,以便在靶区域处定形声束。在一个实施例中,所述方法进一步包括至少部分地基于间接测量的聚焦特性来确定靶区域处组织的能量吸收。所述方法然后可以包括至少部分地基于能量吸收来确定频率。

[0023] 本发明的另一方面涉及一种用于聚焦超声换能器的系统。在各种实施例中,所述系统包括超声换能器,所述超声换能器具有换能器元件的多个子集,每个子集相对于靶区域具有不同的空间布置; 检测系统,用于测量靶区域处的聚焦特性; 以及控制器。在一种实施方式中,所述控制器配置为使换能器元件的两个或更多子集将超声波传输到靶区域; 使检测系统间接测量聚焦特性; 以及至少部分地基于间接测量的聚焦特性,调整与换能器元件的一个或多个子集相关联的参数值(例如,发射功率),以便在靶区域处获得靶治疗功率。所述检测系统可以进一步配置为测量非靶区域处的声压和/或峰值声强; 然后,控制器可以

进一步配置为调整与换能器元件的子集相关联的频率和/或发射功率,从而避免对非靶组织的损伤。

[0024] 在又另一方面,本发明涉及一种用于聚焦具有换能器元件的多个子集的超声换能器的方法,每个子集相对于靶区域具有不同的空间布置。在各种实施例中,所述方法包括:使换能器元件的两个或多个子集将超声波传输到靶区域;间接测量靶区域处的聚焦特性;以及至少部分地基于间接测量的聚焦特性,调整与换能器元件的一个或多个子集相关联的参数值(例如,发射功率),以便在靶区域处获得靶治疗功率。所述方法可以进一步包括测量非靶区域处的声压和/或峰值声强;以及调整与换能器元件的子集相关联的频率和/或发射功率,以避免损伤非靶组织。

[0025] 如本文所用,术语“基本上”是指 $\pm 10\%$ ,在一些实施例中,为 $\pm 5\%$ 。在整个说明书中,对“一个示例”、“一示例”、“一个实施例”或“一实施例”的引用是指结合该示例所描述的特定特征、结构或特性包括在本发明技术方案的至少一个示例中。因此,在整个说明书中各处出现的短语“在一个示例中”、“在一示例中”、“一个实施例”或“一实施例”不一定都指的是同一示例。此外,特定特征、结构、例程、步骤或特性可以在本发明技术方案的一个或多个示例中以任何合适方式组合。本文提供的标题仅是为了方便起见,并不旨在限制或解释所要求保护的技术的范围或含义。

## 附图说明

[0026] 在附图中,不同视图中相同的附图标记通常代表相同的部件。而且,附图不一定按比例绘制,而是通常将重点放在说明本发明的原理上。在下文描述中,参考以下附图描述本发明的各种实施例,其中:

[0027] 图1示出了根据各种实施例的聚焦超声系统;

[0028] 图2示出了根据本发明的各种实施例的示例性MRI装置;

[0029] 图3A为示出根据本发明的各个实施例,用于建立从靶区域检测到的声信号的参数值与在靶区域处的对应聚焦特性之间的关系的方法的流程图;

[0030] 图3B示出了根据本发明的各个实施例,来自靶区域的声信号的参数值与在靶区域处的相应聚焦特性之间的示例性关系;

[0031] 图4A示出了根据各种实施例,在聚焦超声系统中的3D颅骨复制副本或离体颅骨的实施方式;

[0032] 图4B为示出根据本发明的各个实施例,使用3D颅骨复制副本或离体颅骨,建立来自靶区域的声信号的参数值和在靶区域处的对应聚焦特性之间的关系的方法的流程图;

[0033] 图5示出了根据本发明的各个实施例,用于测量来自靶区域的声信号的多个换能器区域和多个声信号检测器;

[0034] 图6为示出根据本发明的各种实施例,用于建立来自靶区域的声信号的频谱特征与靶区域处的相应聚焦特性之间的关系的方法的流程图;

[0035] 图7为示出根据本发明的各种实施例,在治疗期间实时测量和改善靶区域处的聚焦特性的方法的流程图;

[0036] 图8为示出根据本发明的各种实施例,用于实现在靶区域处的期望聚焦特性而不直接测量靶区域处的聚焦特性的方法的流程图;

[0037] 图9A为示出根据本发明的各种实施例,用于确定在聚焦超声治疗中的超声施加频率的示例性方法的流程图;以及

[0038] 图9B为示出根据本发明的各种实施例,利用微泡来增强超声程序的治疗效果的示例性方法的流程图。

## 具体实施方式

[0039] 图1示出示例性超声系统100,用于产生聚焦的声能束并将其传送到患者体内的靶区域101。所示系统100包括换能器元件104的相控阵列102、驱动相控阵列102的波束形成器106、与波束形成器106通信的控制器108,以及向波束形成器106提供输入电子信号的频率发生器110。在各种实施例中,所述系统进一步包括用于测量关于在靶区域101处的聚焦的信息的检测系统112和如下所述用于将外源试剂(包括例如由各种液态全氟化碳试剂组成的乳剂和/或液滴)和/或微泡引入患者体内的施用系统113。

[0040] 阵列102可以具有适合于放置在患者身体的表面上的弯曲(例如,球形或抛物线形)或其他轮廓形状,或者可以包括一个或多个平面或其它形状的部分。其尺寸可以在毫米到数十厘米之间变化。阵列102的换能器元件104可以是压电陶瓷元件,并且可以安装在硅橡胶或任何其它适于阻尼元件104之间的机械连接的材料中。也可以使用压电复合材料,或通常任何能够将电能转换成声能的材料。为了确保向换能器元件104传递最大的功率,元件104可以配置为用于 $50\Omega$ 的电谐振,匹配输入连接器阻抗。

[0041] 换能器阵列102连接到波束形成器106,波束形成器106驱动各个换能器元件104,使得它们共同产生聚焦的超声波束或场。对于n个换能器元件,波束形成器106可以包含n个驱动器电路,每个驱动器电路包括或由放大器118和相位延迟电路120组成;每个驱动电路驱动换能器元件104中的一个。波束形成器106从频率发生器110接收射频(RF)输入信号,通常在0.1MHz至10MHz的范围内,频率发生器110可以是例如可从斯坦福研究系统(Stanford Research Systems)获得的DS345型发生器。对于波束形成器106的n个放大器118和延迟电路120,输入信号可以分成n个通道。在一些实施例中,频率发生器110与波束形成器106集成在一起。射频发生器110和波束形成器106配置为以相同的频率但是不同的相位和/或不同的幅度来驱动换能器阵列102的各个换能器元件104。

[0042] 波束形成器106施加的放大或衰减因子 $a_1-a_n$ 和相移 $a_1-a_n$ 用于穿过位于所述换能器元件104和靶区域之间的中间组织发送和聚焦超声能量到靶区域101上,并导致在中间介质中引起的波形畸变。使用控制器108计算放大因子和相移,控制器108可以通过软件、硬件、固件、硬接线或上述任何组合来提供计算功能。在各种实施例中,控制器108以常规方式并且在没有过度实验的情况下利用用软件编程的通用或专用数字数据处理器,以确定要获得所期望的焦点或任何其他所期望的空间场模式所需的相移和放大因子。

[0043] 为了确认位置并测量聚焦的特性,在各种实施例中,检测系统112包括ARFI成像系统或由其组成。因为与其他方法相比,ARFI通常在对准和校准过程中需要更低的超声能量,并且优选地将实际治疗之前的超声强度最小化,以避免损伤靶外的组织,因此ARFI通常是优选的。在一种实施方式中,ARFI成像系统为基于磁共振的(即,MR-ARFI)。通常,在MR-ARFI中,超声换能器102被驱动以便将超声波/脉冲聚焦到体内靶区域101处或附近。超声波将声辐射力沿其路径作用到材料上。在波会聚的焦点处,该压力最高,使材料在纵向方向上发生

暂时的局部位移和/或产生远离焦点径向传播的剪切波。因此，超声压力产生直接对应于声场的位移场。然后可以通过MRI设备使位移场可视化。

[0044] 图2示出了包括圆柱形电磁体204的示例性MRI设备200，在电磁体204的孔206内产生必要的静磁场。在医疗程序期间，患者位于可移动支撑托架208上的孔206内。可以在成像区域212内定位目标区域210(例如，患者的头部)，其中电磁体204产生基本上均匀的场。一组圆柱形磁场梯度线圈213也可以设置在孔206内并围绕患者。梯度线圈213在预定时间和三个相互正交的方向上产生预定幅度的磁场梯度。利用场梯度，不同的空间位置可以与不同的进动频率(precision frequency)相关联，从而给MR图像提供其空间分辨率。围绕成像区域212的RF发射器线圈214将RF脉冲发射到成像区域212中，并接收从目标区域210发射的MR响应信号。(或者，可以使用单独的MR发射器和接收器线圈。)

[0045] MRI设备200通常包括MRI控制器216，其控制脉冲序列，即磁场梯度和RF激励脉冲和响应检测周期的相对定时和强度。MRI控制器216可以与换能器控制器108组合成集成系统控制设施。

[0046] 使用常规的图像处理系统将MR响应信号放大、调节并数字化为原始数据，并通过本领域普通技术人员已知的常规方法进一步转换成图像数据阵列。图像处理系统可以是MRI控制器216的一部分，或者可以是与MRI控制器216和/或换能器控制器108通信的单独设备(例如，包含图像处理软件的通用计算机)。

[0047] 在各种实施例中，梯度线圈213向成像区域212施加瞬变运动或位移敏感磁场梯度，以使由超声压力产生的材料的位移场可视化。当在这样的梯度存在的情况下施加超声脉冲时，产生的位移被直接编码到MR响应信号的相位中。例如，梯度线圈213和换能器102可以配置为使得超声脉冲将焦点附近的材料推向具有更高场强的磁场区域。响应于产生的磁场变化，MR响应信号的相位成比例地变化，从而在信号中编码由超声辐射力引起的位移。通常，声力(acoustic force)越强，焦点中心处的最大位移将越大。可以利用这种关系来调节换能器元件，以便在焦点处实现期望的压力，如下文进一步所述。关于MR-ARFI的更多细节在美国专利号8,932,237和美国专利公开号2013/0150756中提供，其全部公开内容通过引用并入本申请。

[0048] 替代地或附加地，检测系统112可以包括声信号检测器(例如，水听器)，用于测量从靶区域101反射的声信号；反射信号可以提供有关靶区域101的信息(例如声压或峰值强度)。因此，在治疗期间，声信号检测器可以实时地间接监测靶处的聚焦特性。在一个实施例中，换能器元件104同时具有传输和接收能力。因此，至少其中一些换能器元件可以配置为测量来自靶区域101的声信号。例如，在美国专利申请62/861,282号中提供了配置换能器元件104用于检测反射信号的方法，其内容通过引用并入本申请。

[0049] 在各种实施例中，由换能器元件104发射的声能可能高于阈值，从而导致在组织中包含的液体中产生气泡或小气泡群(或“微泡”)。由于它们将气体封装在其中，因此微泡充当超声反射器。另外地或替代地，可以经由施用系统113将微泡(和/或外源试剂)引入到靶区域101中，以便提供来自靶的更强的反射信号。取决于所施加的声场的幅度和频率，微泡可能会振荡、流动和/或塌陷。因此，在各个实施例中，可以调节超声参数(例如，与换能器元件相关联的幅度和/或频率)，使得微泡在空化过程中在介质中产生局部不连续性并且表现为半波长(或者，在一些实施例中，表现为四分之一波长)刚性球面反射器。来自爆炸的微泡

的信号的幅度可能与局部峰值声强直接相关,与空化事件的具体微结构无关。因此,通过检测来自微泡爆炸的信号的幅度或功率,可以获取或估计在靶区域101处的聚焦特性(例如,声功率或峰值强度)。例如,在美国专利申请号15/708,214、15/837,392和62/597,073,国际申请号PCT/IB2017/000990,和与此同日提交的题为“Controlling Delivery of Therapeutic Agent in Microbubble-Enhanced Ultrasound Procedures(在微泡增强的超声程序中控制治疗剂的递送)”和“Control of Exogenous Agent Characteristics in Microbubble-Mediated Ultrasound Procedures(在微泡介导的超声程序中控制外源试剂特征)”的国际专利申请中提供了产生微泡和/或将它们引入到靶区域101中的方法,其内容通过引用并入本申请。

[0050] 在各种实施例中,在超声治疗期间或之前,建立检测到的声信号的参数(例如,功率或幅度)的值与靶区域处的一个或多个聚焦特性(例如,声功率或峰值声强)之间的关系。在一个实施方式中,该关系基于对相同或不同患者的先前治疗的测量结果、跨患者的平均值或离体实验室实验来建立。图3A示出了据此在治疗开始时使用声信号检测器(或超声换能器)结合ARFI系统用于建立关系的示例性方法300。在第一步骤302中,换能器元件可以将超声脉冲/波施加到靶区域。可以根据经验和/或使用物理模型来估计与换能器元件相关联的参数值(例如,幅度、相位和/或频率),以便如上所述在靶区域处生成聚焦。在第二步骤304中,通过施加超声波,可以激活声信号检测器112和ARFI系统以分别基本上同时测量来自靶的声信号和在靶处的组织位移。在第三步骤306中,然后基于已知的关系将测量的组织位移转换成相应的声压,所述已知的关系可以基于一系列测量结果或从文献中获得来根据经验建立。在第四步骤308中,然后可以调节超声参数(例如,幅度、相位或频率)。然后可以基于调整的参数值来激活换能器元件,并且响应于调整的参数值来测量声信号和组织位移。在各个实施例中,重复步骤302-308,直到已经获取足够的数据以可靠地建立声信号的值与靶区域101处的聚焦特性之间的关系为止(如图3B所示)。然后可以将该关系存储在控制器108可访问的存储器中(在步骤310中)。

[0051] 替代地,参考图4A和图4B,可以使用特定于患者的3D颅骨复制副本(或离体颅骨)402和部署在打印的颅骨(或离体颅骨)内靶区域101处的第二检测器装置(例如,水听器)404来建立检测到的声信号的参数值(例如,功率或幅度)与靶区域处的聚焦特性(例如,声功率或峰值声强度)之间的关系。在一个实施例中,在治疗之前,MRI设备200和/或其他成像设备(例如,计算机断层摄影(CT)设备、正电子发射断层摄影(PET)设备、单光子发射计算机断层摄影(SPECT)设备或超声设备)被激活以获取患者颅骨的解剖特征(例如,类型、特性、结构、厚度、密度等)和/或材料特征(例如,在采用的频率或声速下组织的能量吸收)(在步骤412中)。可以使用例如3D打印基于获取的解剖/材料特征来创建患者特定的3D颅骨复制副本402(在步骤414中)。然后,可以将3D颅骨复制副本放置在类似于用于治疗患者的环境中;可以通过遍历3D颅骨复制副本将超声波施加到靶区域101(在步骤416中)。可以激活部署在靶区域101处的第二检测器设备404以测量通过施加的超声波产生的聚焦特性(例如,声功率和/或峰值声强度)(在步骤418中)。另外,检测系统112可以测量来自靶区域101的声信号(在步骤420中)。再次,可以调整超声参数(在步骤422中);然后,基于调整的参数激活换能器,并且可以分别使用检测系统112和第二检测器设备404来测量响应于调整的参数值的声信号和聚焦特性。在一个实施例中,重复步骤416-422,直到已经获取足够的数据以可

靠地建立声信号的值与靶区域101处的聚焦特性之间的关系为止(如图3B所示)。再次,可以将该关系存储在控制器108可访问的存储器中(在步骤424中)。例如,在美国专利申请号16/132,630中提供了创建患者特定的3D颅骨复制副本的方法,其内容通过引用并入本申请。

[0052] 利用在测量值与一个或多个聚焦特性之间的已建立的关系,可以通过从测量的声信号和/或组织位移中推断出的靶区域处的聚焦特性(例如,声功率或峰值强度)来对靶区域处的聚焦特性进行监测。基于测量的声功率和/或组织位移,控制器108可以以闭环方式自动调节超声参数,以便获得期望的声压。例如,如果测量的声功率小于期望值,则控制器108可以增大超声功率和/或调整与换能器元件104相关联的频率和/或相移以增大靶区域处的声功率。通过当超声从微泡反射时进行测量和调整的迭代循环,可以在靶区域101处可靠地生成高功率超声聚焦。

[0053] 附加地或替代地,参考图5,来自靶区域101的声信号可以由位于换能器102的不同区域502-508处的换能器元件104和/或与换能器102的不同区域相关联的多个声信号检测器510-516来检测。通过分析在换能器102的不同区域处接收的反射声信号的相对幅度,可以确定来自换能器的各个区域的靶区域101处的能量的相对贡献。控制器108然后可以基于所确定的相对能量贡献来调节超声参数值,以便改善靶区域101处的聚焦特性,避免对非靶组织的损伤和/或使靶处的声束成形。例如,如果在换能器区域502、504处接收的声信号的幅度大于在换能器区域506、508处接收的声信号的幅度,则换能器区域502、504比换能器区域506、508在靶区域101处贡献更多的能量(换句话说,来自换能器区域506、508的更多能量在到达靶区域101之前在波束路径上被吸收/折射/反射)。因此,控制器108可以增大从换能器区域506、508发射的能量,以补偿沿着到靶101的波束路径损失的能量,从而提高靶区域101处的声功率。替代地,控制器108可以降低从换能器区域506、508发射的能量,以避免使位于到靶的波束路径上的组织过热。当例如位于波束路径上的非靶组织是重要器官和/或高度热敏感时,这可能是有益的。在一些实施例中,控制器108可以基于在不同换能器区域处接收的声信号来定形聚焦。例如,控制器108可以调整来自换能器区域的传输相位和幅度变迹(amplitude apodization),以使聚焦定形以符合特定的靶形状。替代地或附加地,控制器108可以使用物理模型来使聚焦定形,所述物理模型模拟从换能器区域到靶101的声束。在国际专利公开号WO 2018/130867和美国专利公开号2015/0359603中提供了用于建立物理模型并使用该物理模型来执行声模拟的方法,其全部公开内容通过引用并入本申请。

[0054] 在各种实施例中,基于从微泡检测的声信号的频谱特征来估计靶区域101处的一个或多个聚焦特性(例如,声功率)。这是可行的,因为不同类型的空化通常具有不同的频谱特征。例如,在相对低的声功率(例如,高于微泡产生阈值1-2瓦)下,生成的微泡经受具有相等大小的压缩和稀疏(rarefaction)的振荡,因此微泡通常保持不破裂(即“稳态空化”)。微泡的声学响应在该低声功率下是线性的,并且从微泡发射的超声的频率与入射超声波的频率(即,基频或基本谐波频率)相同或是其谐波。在较高的声功率(例如,高于微泡产生阈值10瓦以上)时,产生的微泡经历的稀疏比压缩大,这可能导致空化和微泡的非线性声学响应。从空化事件返回的声信号可以包括基频处的频率和/或基频的谐波、超谐波和/或子谐波。因此,该方法可以涉及各种频谱特征与其引起空化事件的相应声功率之间的映射,这又可以在治疗之前直接建立。如这里所使用的,术语“基”频或“基础谐波”频率 $f_0$ 指的是从换能器阵列102发射的超声波/脉冲的频率(或时间上变化的频率);术语“谐波”是指基频的整

数(例如, $2f_0$ 、 $3f_0$ 、 $4f_0$ 等);术语“超谐波”是指两个非零整数谐波之间的分数频率(例如, $3f_0/2$ 、 $5f_0/4$ 等);术语“子谐波”是指基频和第一谐波之间的分数(例如, $f_0/2$ 、 $f_0/3$ 、 $f_0/4$ 等)。

[0055] 图6示出了据此用于建立频谱特征与其对应声功率之间的映射的示例性方法600。在第一步骤602中,微泡可以在靶区域101内产生和/或引入到靶区域101中。在第二步骤604中,换能器元件104可以将超声脉冲/波施加到靶区域。再次,可以根据经验和/或使用如上所述的物理模型来估计与换能器元件104相关联的参数值(例如,幅度、相位或频率),以便在靶区域处生成聚焦。在第三步骤606中,通过施加超声波,可以激活声信号检测器112(或者,在一些实施例中,换能器元件104)和ARFI系统,以基本上同时测量来自靶的声信号和靶处的组织位移。在第四步骤608中,然后测量的声信号传输到控制器108,以确定与之相关的频谱特征。另外,可以基于如上所述的已知关系将测得的组织位移转换成相应的声压。在第五步骤610中,然后可以调整超声参数(例如,幅度、相位或频率),并且测量响应于调整的参数值的声信号和组织位移。可以重复步骤604-610,直到已获取足够的数据以可靠地建立声信号的频谱特征与靶区域101处的一个或多个聚焦特性(例如,声功率)之间的关系为止。再次,可以将建立的关系存储在控制器108可访问的存储器中(在步骤612中)。

[0056] 一旦使用例如图3B、图4B和图6中描述的方法建立声信号的参数值(或者,在一些实施例中,频谱特征)与靶区域处的聚焦特性之间的关系,就可以在治疗程序期间实时监测靶区域101处的超声聚焦特性。特别地,获得来自靶区域101的声信号,并且基于该声信号,推断出换能器元件104的一个或多个参数(例如,相移、频率和/或幅度),并且可以对其进行调整以便改善聚焦特性。图7示出据此用于测量和改善超声聚焦特性的示例性方法700。在第一步骤702中,根据经验和/或使用物理模型来估计超声参数值,以在靶区域101处产生聚焦,如上所述。在第二步骤704中,基于估计的参数值激活换能器元件104。在第三步骤706中,采用检测系统112(例如,MR-ARFI成像系统和/或声信号检测器)来测量在治疗期间由在靶区域101处施加的声压引起的响应(例如,组织位移和/或声信号)。可选地,可以使用在靶区域101内生成和/或引入到靶区域101中的微泡来测量声压。在第四步骤708中,基于在步骤706中测量的响应,可以估计靶区域101处的声压。在一个实施方式中,该步骤涉及使用如上所述的在检测的声信号(和/或检测的组织位移)的值(例如,功率或幅度)和在靶区域101处的相应的聚焦特性(例如,声功率或峰值声强度)之间建立的关系。随后,可以基于在靶处的估计声功率来调整换能器参数值(例如,相移、频率和/或幅度)(在步骤708中)。可以重复步骤702-708,直到检测的ARFI信号和/或声反射信号与期望的声压一致为止。

[0057] 在另一个实施例中,没必要在靶区域处获取聚焦特性以便在靶区域101处获得期望的功率。例如,参照图8,可以通过找到反射的超声波的最大强度(或幅度)来优化治疗效率,因为更高的反射强度表示在焦点处更高的波束强度。因此,换能器元件104可以首先将超声脉冲/波施加到靶区域101(在步骤802中)。然后可以使用声信号检测器112和/或换能器元件104来检测来自靶101的声反射信号(在步骤804中)。在一些实施例中,测量的声信号传输到控制器108,确定与其相关联的强度(在步骤806中)。控制器108可以将当前接收的反射的强度与先前接收的反射(如果有的话)的强度进行比较(在步骤808中),并且基于差异,控制器可以调整下一超声处理中的超声束的幅度和/或相位(在步骤810中)。再次,步骤802-810可以是迭代的(即,基于先前的测量结果确定用于下一超声处理的换能器元件的初始参数值),直到反射的声束的强度达到最大值为止。在一些实施例中,当当前测量的强度

与先前测量的强度之间的差低于阈值和/或迭代次数超过预定极限时,迭代过程停止。阈值可以被确定为例如低于其无临床效果观察到的值。

[0058] 聚焦超声损伤治疗的目标通常为使靶处吸收的能量最大化,同时使靶周围的健康组织以及沿换能器和靶之间路径的组织暴露于超声下最小。对于在组织中的传播长度的超声吸收程度是频率的函数,由下式给出:

$$[0059] I = I_0 e^{-2\alpha/Z}$$

[0060] 其中I表示靶区域101处的声强,  $I_0$  表示从换能器元件发射的超声波束的初始强度,f表示超声的频率(以MHz为单位), $\alpha$ 表示在相关频率范围内的压力吸收系数(以 $\text{cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-1}$ 为单位)且可以从已知文献中获取,z表示超声波束在到达靶区域之前传播通过组织的距离(以cm为单位)。乘积 $\alpha \cdot f$ 越大,靶区域中的能量吸收越大。因此,在一些实施例中,通过在测试频率范围内用具有不同“测试频率”的波顺序地对靶区域101进行超声处理来优化超声的频率;对于每个测试的频率,使用例如ARFI系统来测量指示靶区域101中的能量吸收的声功率。附加地或替代地,测试频率的超声波被传输至靶区域处的微泡;可以对从其反射的声信号分析以获取靶处的声强I。然后可以从乘积 $I \cdot \alpha \cdot f$ 推断靶处的能量吸收。测试范围可以跨越适用于超声治疗的整个频率范围(例如,在各种实施例中为0.1MHz至10MHz),但是通常是其小得多的子范围,在该子范围内预期到最佳频率。这样的子范围可以例如基于估计最佳频率的物理模型、模拟的结果或针对其他患者的相同的靶获得的经验数据来确定。要测试的频率可以在测试范围内均匀或不均匀地分布。在各种实施例中,基于例如相同器官或组织的先前经验,测试频率的密度随着接近估计的最佳频率而增大。其中的测试范围和测试频率可以预先确定,或者在优化过程中动态调整。例如,在一个实施例中,首先在大的测试范围(例如,从0.1到1MHz)上以大的频率间隔(例如,以20kHz的步长)执行测试,以确定在靶区域101处产生高能量吸收的频率的子范围,然后,通过以较小的间隔(例如,以5kHz为步长)进行测试,在确定的子范围内确定最佳频率。在另一个实施例中,对预定的可能的测试频率的子集执行测试,每个实际测试频率是基于先前测试或模拟的结果从可能的测试频率的集合中选择的。

[0061] 因此,优化超声频率可以涉及迭代地设置测试频率,以选择的频率对靶区域101进行超声处理,以及定量地评估靶区域101处的生成的声功率。因为声强I是声压P的函数( $I = P^2/Z$ ,其中Z表示声阻抗),所以可以基于测试频率及其产生的声压计算靶组织的频率相关吸收系数。在一个实施例中,具有最高乘积 $I \cdot \alpha \cdot f$ 的频率选择作为最佳频率,以最大化靶区域处吸收的能量的量。在另一个实施例中,将对应于最大声压的测试频率确定为最佳频率。在任何情况下,在治疗期间,根据确定的最佳频率激活超声换能器102以治疗靶。尽管为了便于参考,本文中的描述仅涉及评估靶区域处的声功率,但是应当理解,可以使用用于以已知的和可预测的方式测量与靶区域101处的能量吸收相关的参数的任何合适的实验技术且落入本发明的范围内。例如,可以采用MRI测温法来测量由吸收的能量产生的靶区域101中的温度升高。例如,在美国专利公开号2016/0008633中提供了关于确定用于超声应用的最佳频率的更多细节,其内容通过引用并入本申请。

[0062] 尽管最佳频率可以使靶处吸收的能量的量最大化,但是也可能使靶周围的健康组织暴露于超声下最大化,从而对其造成不希望的损伤。因此,在一些实施例中,优选地施加具有对应于较低乘积 $I \cdot \alpha \cdot f$ 的频率(与最佳频率相比)的超声处理,以避免损伤非靶组织。

但是,这可能会显著降低靶区域101处可用的能量的量。因此,在一些实施例中,当靶吸收的能量低于对应于最小可接受的治疗效率的预定值时,在靶区域101处引入和/或产生微泡以通过微泡与声束之间的相互作用来提高治疗效率。再次,在靶处的能量吸收量可以从使用ARFI、从靶101反射或传输的声信号和/或其他合适的方法测量的声功率或其他与能量相关的参数来推断。另外,在施用微泡以提高治疗效率之后,可以更新表征靶处的能量吸收的信息,并且基于此,可以调整微泡的施用概况(例如,浓度、施用剂量、速率或时间)。

[0063] 图9A示出用于据此确定聚焦超声治疗中的超声施加频率的示例性方法900。在第一步骤902中,使用成像装置(例如,MRI设备200)获取关于靶和/或非靶组织的信息(例如,解剖性质)。基于获取的信息,可以创建表征靶和/或非靶组织的材料特性的组织模型(在第二步骤904中)。例如,在国际申请号为PCT/IB2017/001689(2017年12月13日提交)中描述了创建组织模型的方法,该申请的全部公开内容通过引用并入本文。在第三步骤906中,可以使用上述方法来确定使靶101处吸收的能量最大化的最佳频率。在第四步骤908中,基于组织模型和确定的最佳频率来估计超声能量对非靶组织的影响以及对其造成损伤的风险。如果非靶组织具有很高的耐热性和/或可以承受损伤而没有不利的临床影响(或者如果损伤组织的风险低,例如小于20%),则可以在步骤806中确定的最佳频率激活换能器用于治疗(在步骤910中)。但是,如果非靶器官是热敏感的和/或损伤它的风险高(例如,大于50%),则调整超声施加频率以获得较低的乘积 $I \cdot a \cdot f$ (与最佳频率相比),以避免损伤非靶组织(在步骤912中)。然后可以基于调整的频率来激活换能器102以开始治疗程序(步骤910)。

[0064] 参照图9B,在治疗期间,从使用ARFI、从靶101反射或传输的声信号和/或如上所述的其他合适方法测量的声功率或其他与能量相关的参数来推断靶101处的能量吸收量(在步骤914中)。如果在靶101处吸收的能量低于对应于最小可接受的治疗效率的预定值,则可以如上所述在靶区域101处引入和/或生成微泡,用于增强超声治疗效果(在步骤916中)。可以连续地监测和更新在靶处的能量吸收,并且基于此,可以调整微泡的给药概况(例如,浓度、施用剂量、速率或时间)以改善聚焦特性(在步骤818中)。

[0065] 因此,本发明中的各种实施例有利地利用检测系统112来向操作员或自动控制器108提供关于靶的闭环反馈信息(例如,声功率),以允许调节超声参数(或在一些实施例中引入微泡)以在治疗期间实时地在靶处实现期望的声功率或能量吸收。

[0066] 尽管本文的示例关于超声能量的传递描述了该技术,但是应当理解,超声程序可以与其他治疗方法(例如放射疗法或靶向药物递送)结合进行。例如,超声诱导的微泡振荡/空化可以破坏靶区域101中的血管组织;这使得组织对放射敏感,因此减少了放射疗法所需的放射剂量,同时仍实现期望的治疗功效。在另一种治疗方案中,超声诱导的微泡振荡/空化可以增大靶区域处的组织渗透性(例如,打开BBB);这允许更高剂量的治疗剂到达靶组织,从而增强治疗效果而最小化全身毒性。例如,在美国专利申请号15/637,163(2017年6月29日提交)和国际申请号PCT/IB2018/000811(2018年6月29日提交)分别提供了利用微泡振荡/空化来减少放射治疗中的放射剂量并增大靶区域101处的组织渗透性的方法,其内容通过引用并入本申请。

[0067] 除了或代替来自整个换能器102的传输的测量,在一些实施例中,上述方法可以应用于来自换能器元件104的一个或多个子集的传输的测量。在一个实施例中,对于靶101,对

来自具有不同空间布置的元件的几个子集的传输分开进行测量；通过如上所述分析测量而获得的信息被用于调整子集元件相对于彼此的发射功率。在一些实施例中，可以调整子集元件的频率和/或功率以最小化对非靶组织的热作用。

[0068] 应当注意，尽管本文所述的超声聚焦程序利用微泡来反射超声波，但是可以使用其他方法来反射超声波。例如，施用系统113可以在治疗之前和/或期间将由各种液态全氟化碳试剂组成的乳液和/或液滴施用到靶区域101中。超声脉冲的初始施加可能导致液滴蒸发成微泡，而超声脉冲的后续施加可以从微泡反射。如上所述，可以检测和分析来自靶区域101的反射。

[0069] 通常，用于在超声治疗期间实时测量和改善靶区域101处的聚焦特性的功能，包括例如估计超声参数值以在靶区域处产生聚焦，使换能器元件104基于估计的参数值向靶区域传输超声脉冲/波，激活声信号检测器和/或ARFI系统以分别测量从靶反射的声信号和靶处的组织位移，确定与测量的声反射信号相关联的频谱特征和/或强度，将测量的组织位移转换为相应的声压，将当前接收的声信号的强度与先前接收的声信号的强度进行比较，调整超声参数值，分析使用一个或多个成像模式（例如，超声成像、MR成像或照相机）获取的靶和/或非靶区域的成像数据，确定靶位置，基于成像数据创建表征靶/非靶区域的材料特征的组织模型，确定使靶101处吸收的能量的量最大的最佳频率，估计超声能量对非靶组织的影响以及对其造成损伤的风险，基于获取的解剖/材料特征来创建患者特定的3D颅骨复制副本，在靶区域内生成微泡和/或将微泡引入到靶区域中，和/或调节微泡的施用概况（例如，浓度、施用剂量、速率或时间），如上所述，无论是集成在超声系统100和/或MRI设备200的控制器中，还是由单独的外部控制器或其他一个或多个计算实体提供，可以以硬件、软件或两者的结合实施在一个或多个模块中进行构造。超声控制器108和/或MR控制器216可以包括在硬件、软件或两者的组合中实现的一个或多个模块。对于其中功能作为一个或多个软件程序提供的实施例，所述程序可以用许多高级语言中的任何一种来编写，例如PYTHON、FORTRAN、PASCAL、JAVA、C、C++、C#、BASIC、各种脚本语言和/或HTML。另外，软件可以用指向驻留在目标计算机上的微处理器的汇编语言来实现；例如，如果软件配置为在IBM PC或PC克隆上运行，则可以用Intel 80x86汇编语言实现。所述软件可以实施在制品上，包括但不限于软盘、闪存盘、硬盘、光盘、磁带、PROM、EPROM、EEPROM、现场可编程门阵列或CD-ROM。可以使用例如一个或多个FPGA、CPLD或ASIC处理器来实现使用硬件电路的实施例。

[0070] 另外，这里使用的术语“控制器”或“自动控制器”广泛地包括用于执行如上所述的任何功能的所有必要的硬件组件和/或软件模块；所述控制器可以包括多个硬件组件和/或软件模块，并且功能可以在不同的组件和/或模块之间传播。

[0071] 本文使用的术语和表达用作描述性的术语和表达而非限制性，并且在使用这些术语和表达时，无意排除所示出和所描述的特征或其一部分的任何等同体。另外，已经描述了本发明的某些实施例，对于本领域普通技术人员将显而易见的是，在不脱离本发明的精神和范围的情况下，可以使用结合本文公开的概念的其他实施例。因此，所描述的实施例被认为是仅在所有方面对本发明进行说明，而非限制。

[0072] 权利要求书：

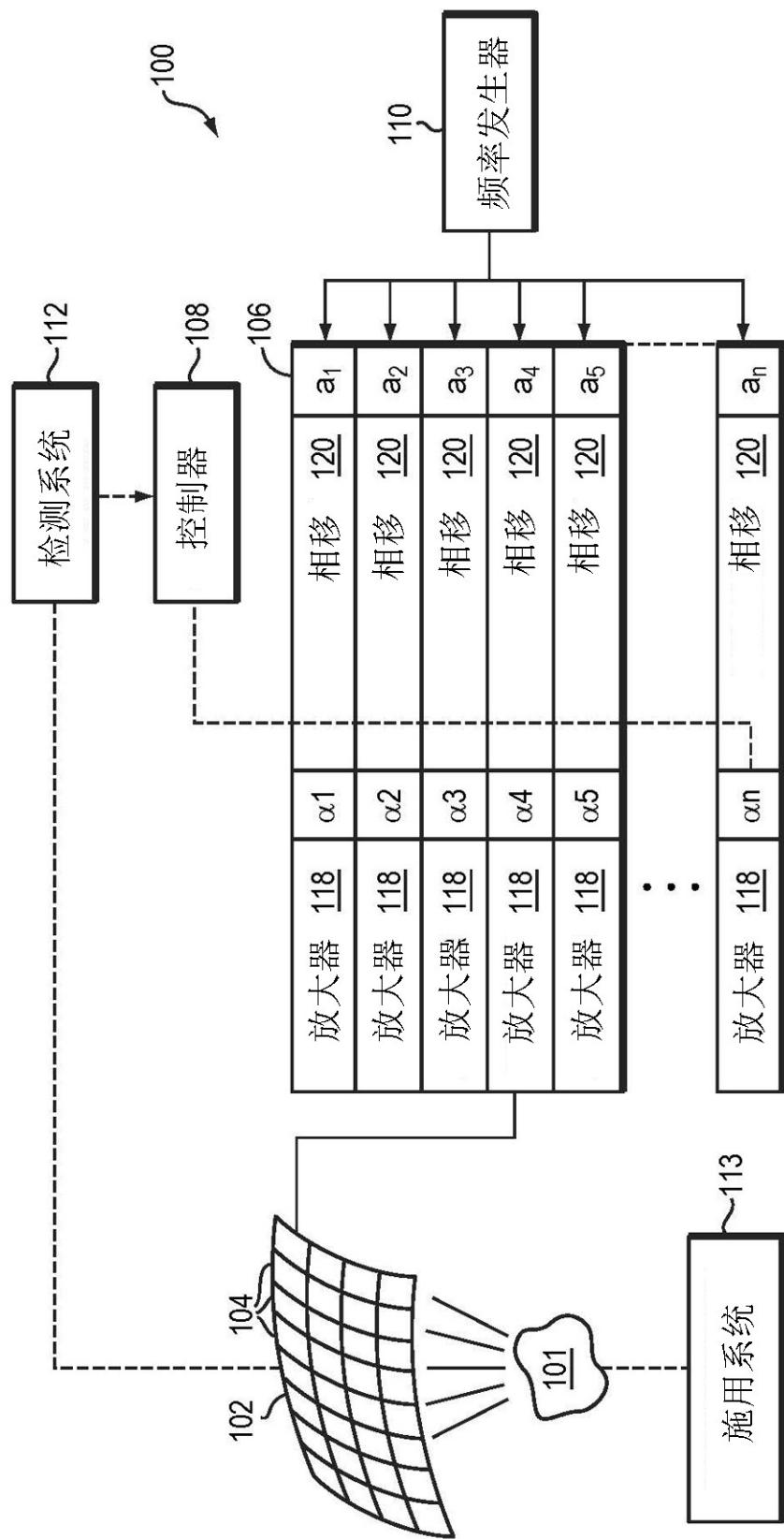


图1

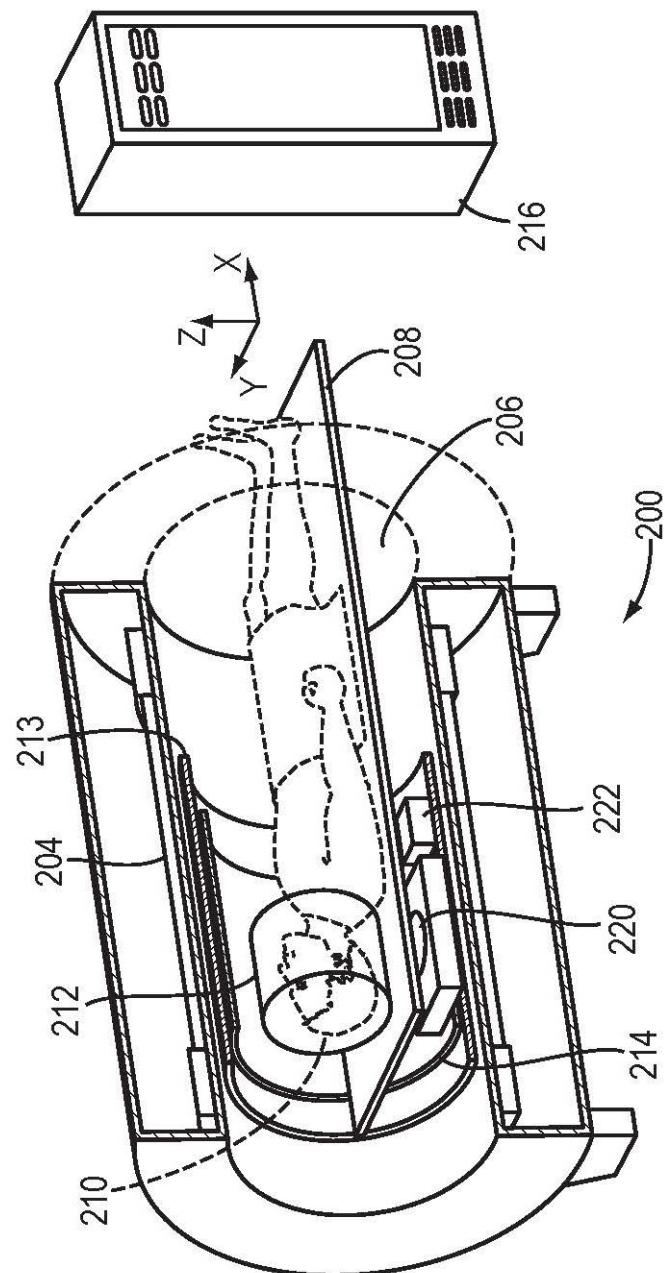


图2

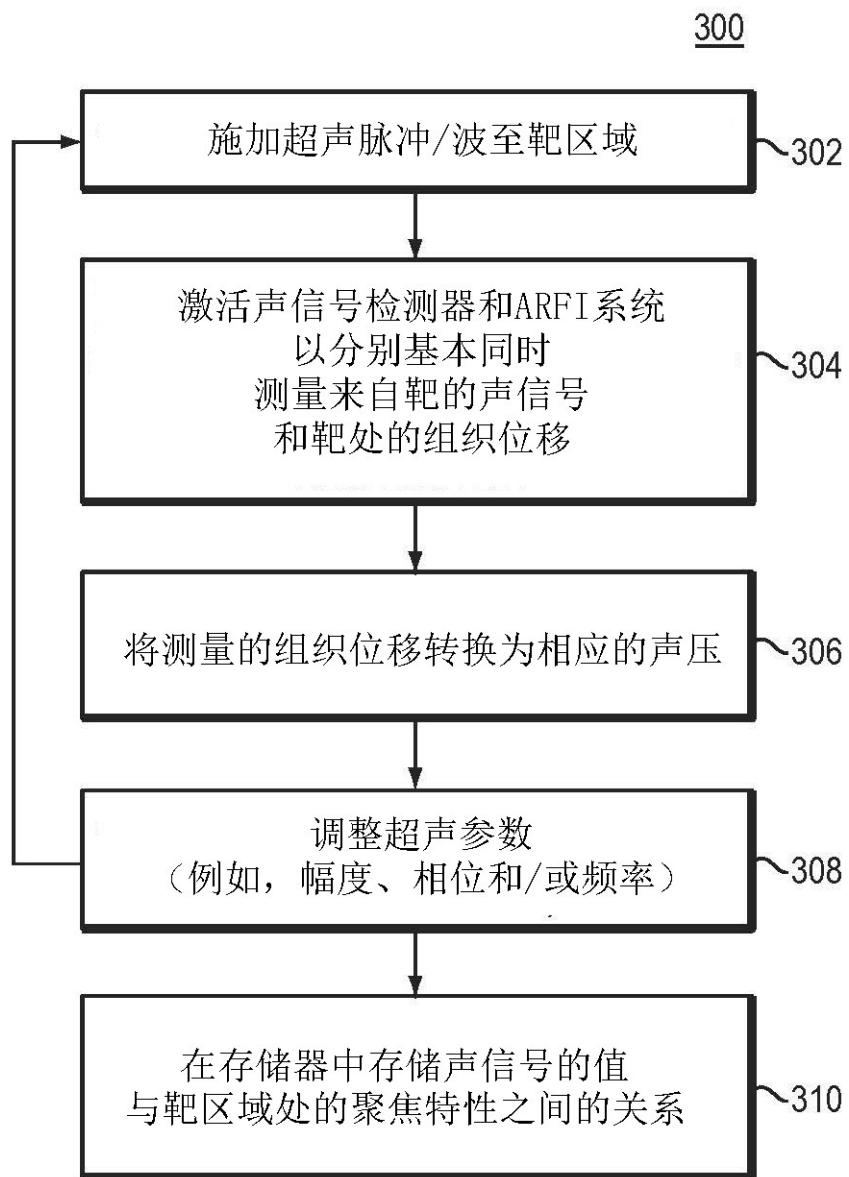


图3A

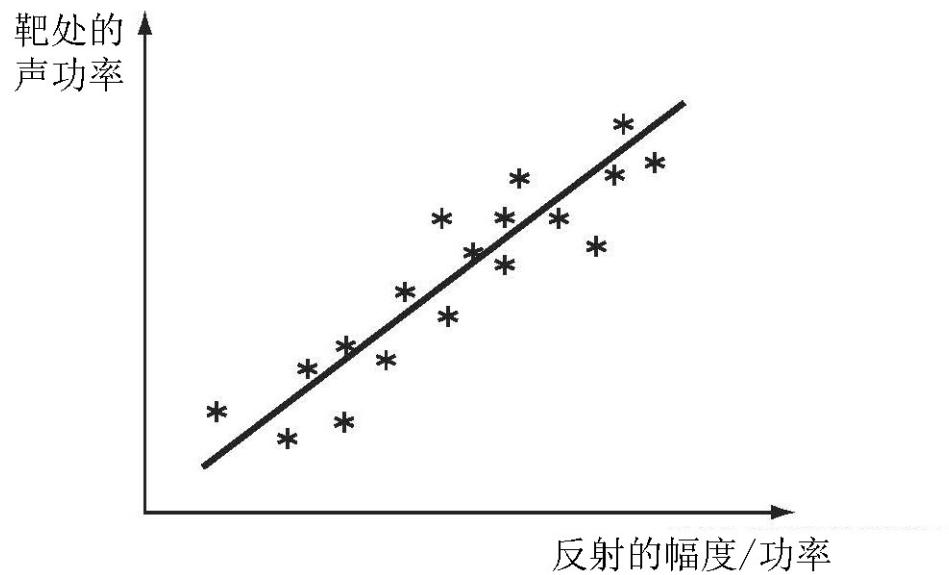


图3B

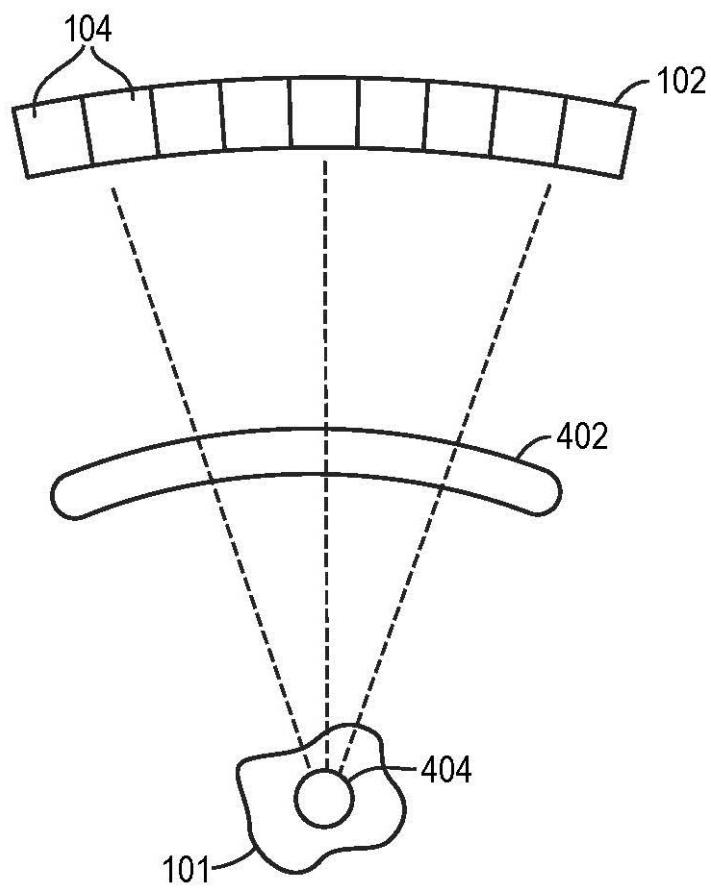


图4A

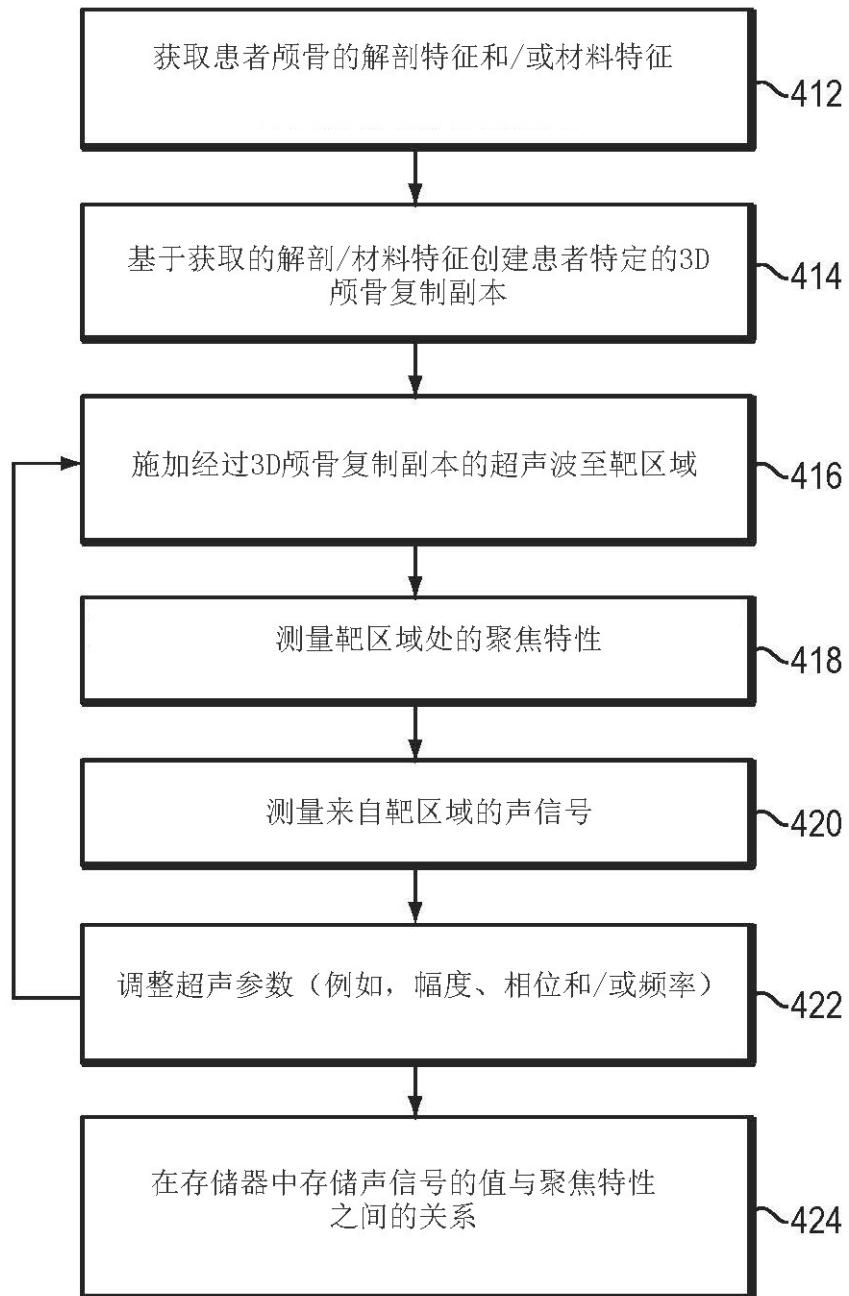


图4B

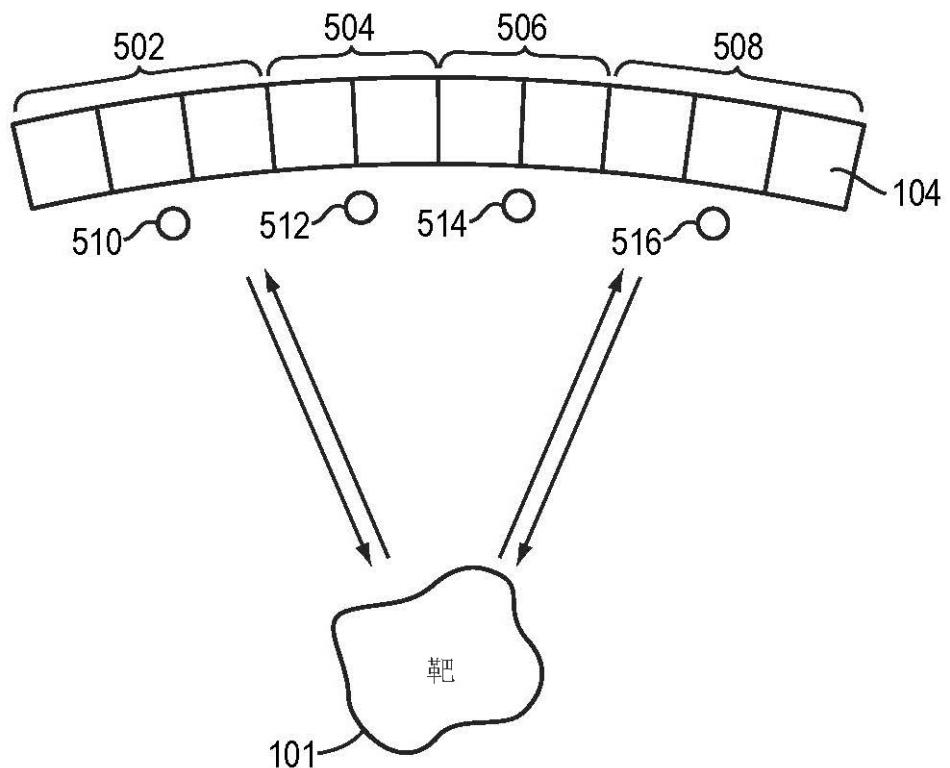


图5

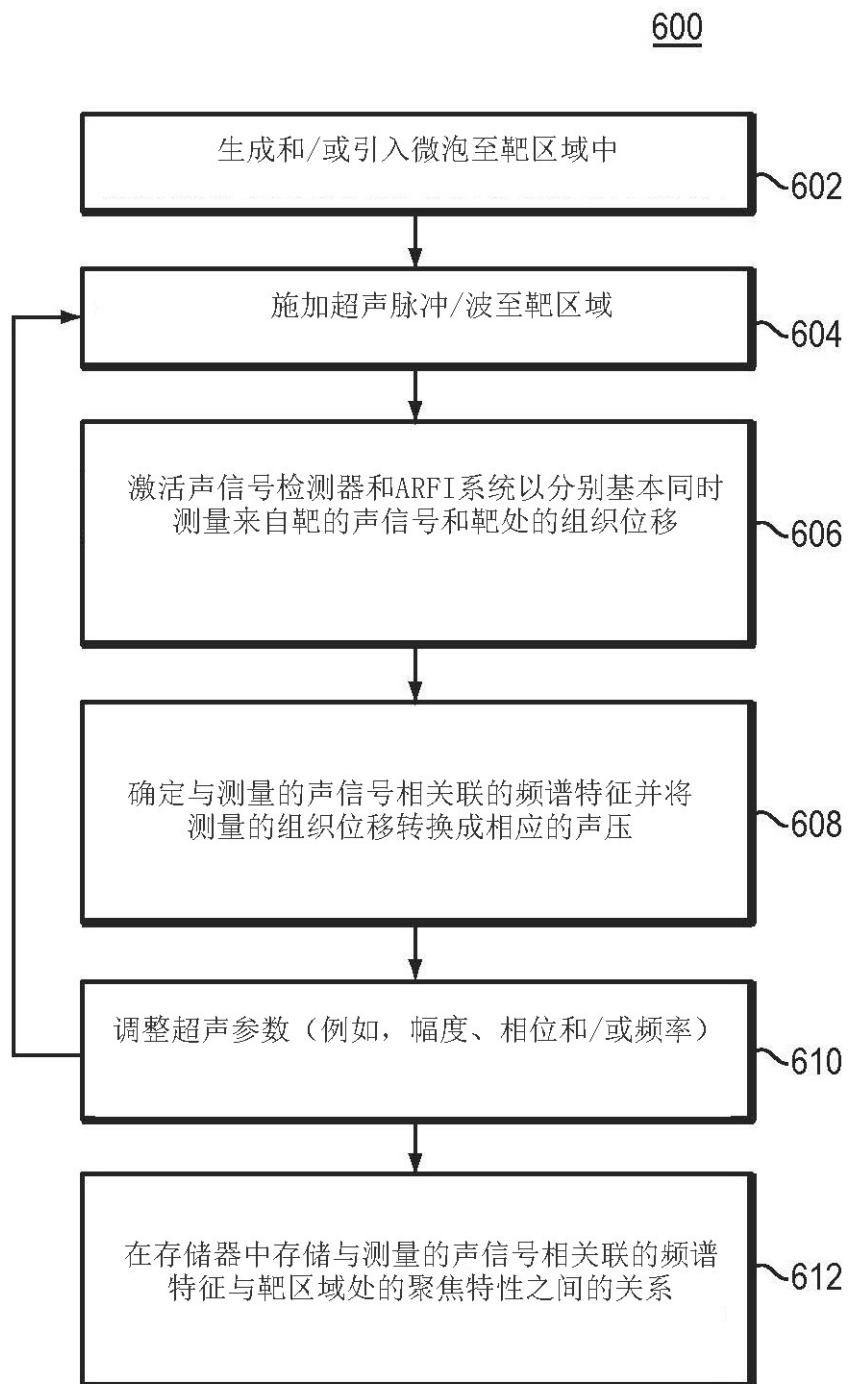


图6

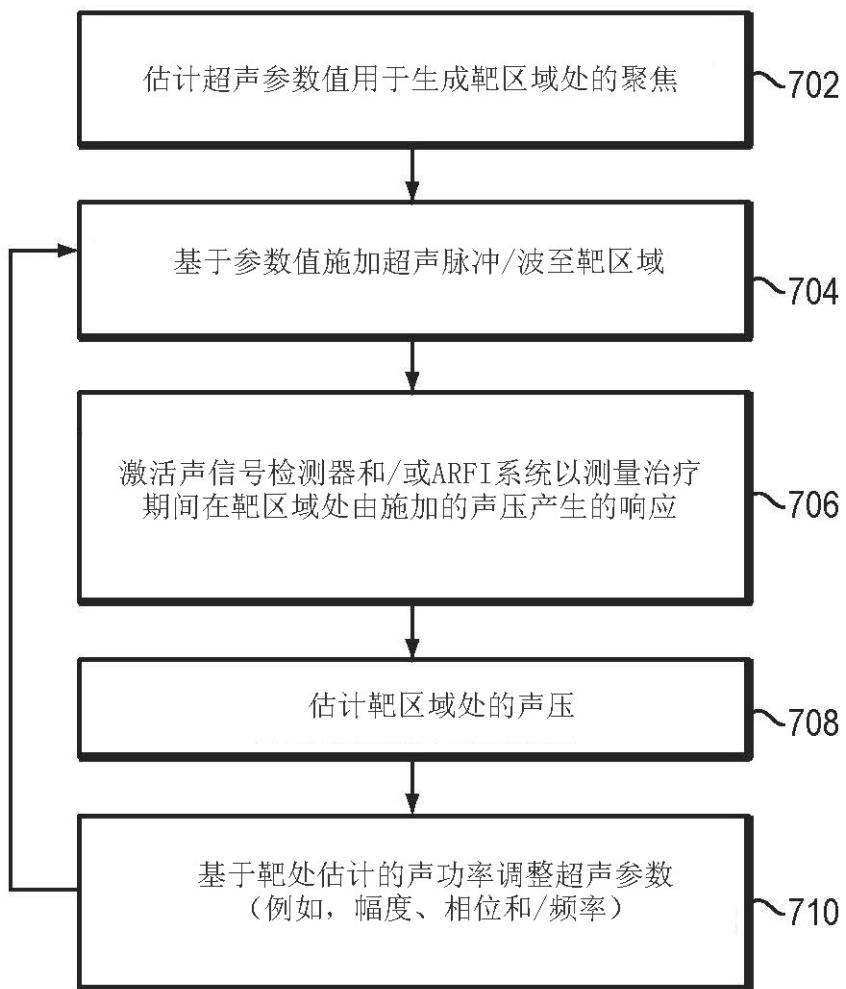
700

图7

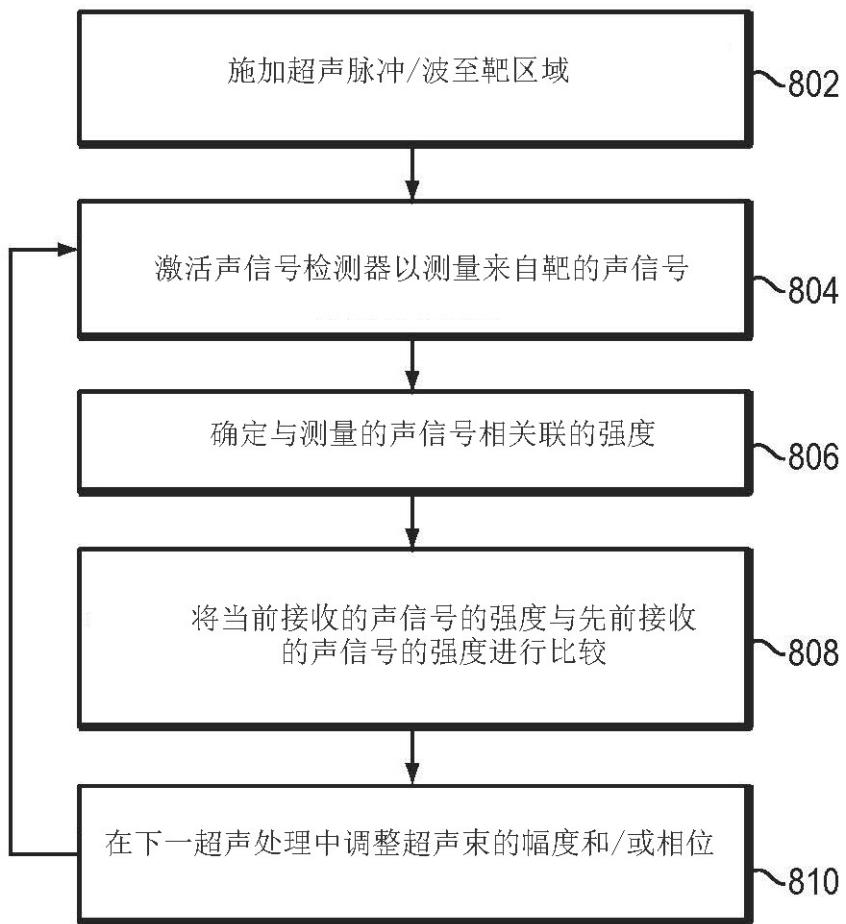


图8

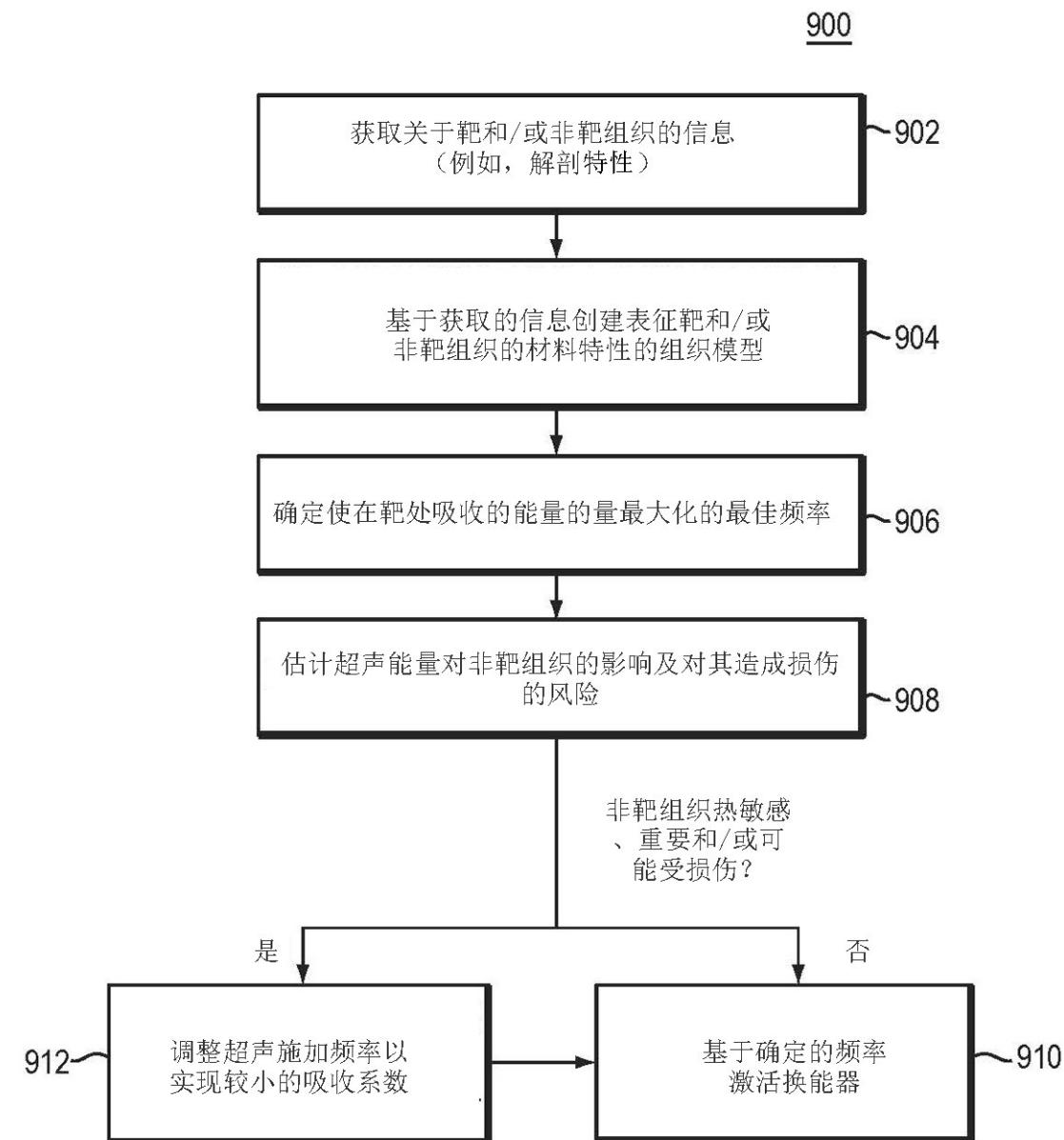


图9A

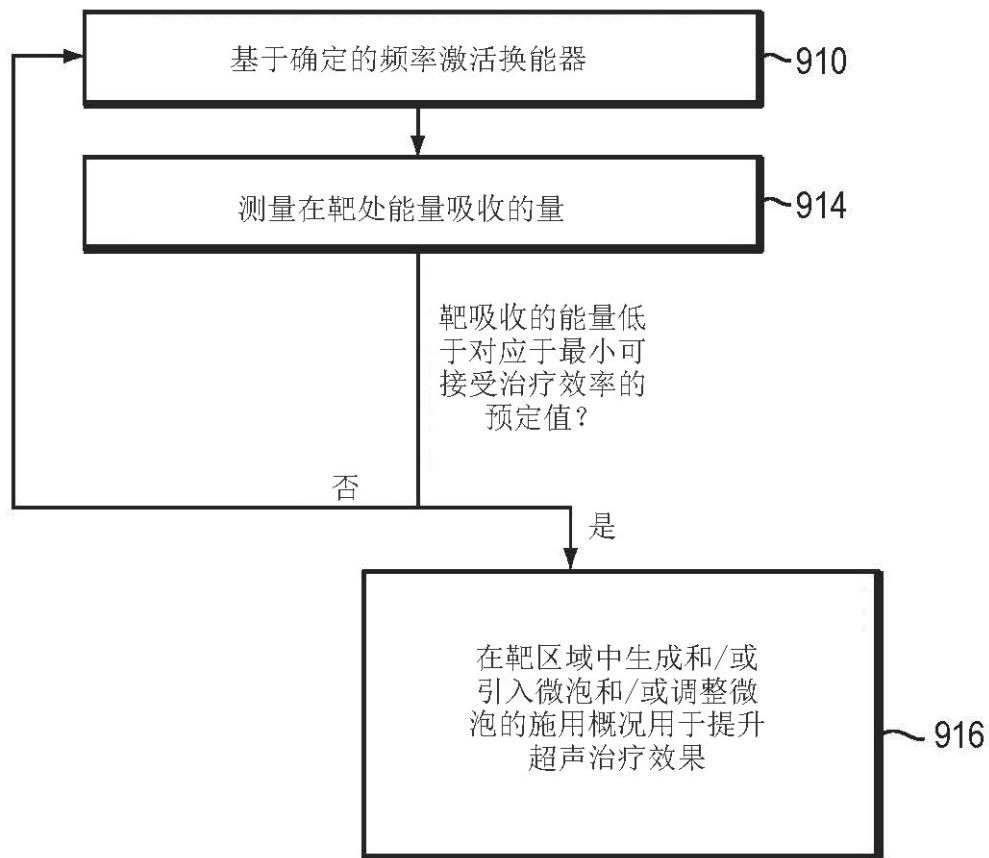


图9B