



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110662575 B

(45) 授权公告日 2021.12.28

(21) 申请号 201880034342.1

(74) 专利代理机构 南京苏创专利代理事务所

(22) 申请日 2018.05.22

(普通合伙) 32273

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110662575 A

代理人 常晓慧

(43) 申请公布日 2020.01.07

(51) Int.CI.

A61M 37/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61B 17/22 (2006.01)

62/510,023 2017.05.23 US

(56) 对比文件

WO 2015187968 A1, 2015.12.10

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

WO 2015187968 A1, 2015.12.10

2019.11.25

US 2008319356 A1, 2008.12.25

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 101242872 A, 2008.08.13

PCT/IB2018/000774 2018.05.22

US 2013079682 A1, 2013.03.28

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 104146730 A, 2014.11.19

W02018/215839 EN 2018.11.29

US 2015045724 A1, 2015.02.12

(73) 专利权人 医视特有限公司

CN 101698121 A, 2010.04.28

地址 以色列提拉特卡尔迈勒市

US 2017043149 A1, 2017.02.16

(72) 发明人 约阿夫·利维 E·扎迪卡里奥

审查员 李奇原

J·格林菲尔德 R·德皮乔托

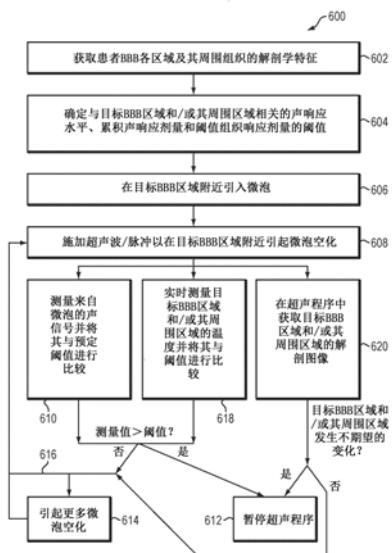
权利要求书2页 说明书10页 附图10页

(54) 发明名称

选择性靶向开放血脑屏障的系统和方法

(57) 摘要

利用超声处理以暂时破坏患者血脑屏障(BBB)的系统和方法，包括存储基于解剖学特征的与目标BBB区域及其周围区域相关的声响应水平、声响应剂量和组织响应剂量的阈值；使超声换能器发送一个或多个脉冲/声波；测量与目标BBB区域和/或周围区域相关的声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量；将测量值与相应的存储阈值进行比较；以及至少部分地基于比较结果来操作换能器。



1. 一种用于暂时破坏患者血脑屏障(BBB)的系统,该系统包括:

超声换能器;和

控制器,其被配置为:

(a) 存储与目标BBB区域或其周围区域中的至少一个相关的累积声响应剂量的阈值;

(b) 使换能器发送至少一个超声脉冲;

(c) 获取与目标BBB区域或其周围区域中的至少一个相关的累积声响应剂量;

(d) 将测量值与存储阈值进行比较;和

(e) 至少部分地基于比较结果操作换能器。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器还被配置为:

存储与目标BBB区域或其周围区域中的至少一个相关的声响应水平和组织响应剂量的阈值中的至少一个;

在步骤(b)之后,获取与目标BBB区域或其周围区域中的至少一个相关的声响应水平或组织响应剂量中的至少一个;和

将声响应水平或组织响应剂量中的至少一个的测量值与相应的存储阈值进行比较。

3. 根据权利要求2所述的系统,其中所述控制器还被配置为:

使检测装置或换能器中的至少一个测量来自目标BBB区域和/或其周围区域的声信号;和

至少部分地基于所测量的声信号确定声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量。

4. 根据权利要求3所述的系统,还包括用于对来自目标BBB区域和/或其周围区域的所有测量的声信号进行滤波的滤波器。

5. 根据权利要求4所述的系统,其中所述滤波器被配置为选择响应于所发送的超声脉冲的谐波或次谐波中的至少一个。

6. 根据权利要求4所述的系统,其中所述滤波器被配置为选择响应于所发送的超声脉冲的宽频带。

7. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器还被配置为通过在预定时间段内积分声响应水平来计算声响应剂量。

8. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器还被配置为使用换能器在目标BBB区域或其周围区域中的至少一个中引起微泡的产生。

9. 根据权利要求1所述的系统,还包括用于将微泡引入所述目标BBB区域或其周围区域中的至少一个中的施用装置。

10. 根据权利要求1所述的系统,还包括用于将种子微泡引入所述目标BBB区域或其周围区域中的至少一个中的施用装置,其中所述控制器还被配置为使用所述种子微泡和所述换能器引起额外的微泡的产生。

11. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器还被配置为至少部分地基于解剖学特征确定与至少一个目标BBB区域及其周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和组织响应剂量的阈值。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中存在多个目标BBB区域,并且所述控制器还被配置为确定和存储与每个目标BBB区域及其每个周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和组织响应剂量的阈值。

13. 根据权利要求11所述的系统，其中与至少一个目标BBB区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和组织响应剂量的阈值中的至少一个不同于与周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和组织响应剂量的阈值。

14. 根据权利要求11所述的系统，其中所述周围区域包括在不同位置处具有不同类型的组织，并且所述控制器还被配置为确定与周围区域的每个位置处的每种类型的组织相关的声响应水平、累积声响应剂量和组织响应剂量的阈值。

15. 根据权利要求11所述的系统，还包括用于获取所述目标BBB区域及其周围区域的解剖学特征的成像装置。

16. 根据权利要求15所述的系统，其中所述成像装置进一步获取所述目标BBB区域和/或其周围区域的图像，所述控制器还被配置为至少部分地基于所获取的图像确定组织响应剂量。

17. 根据权利要求2所述的系统，其中所述组织响应剂量包括与所述目标BBB区域及其周围区域中的至少一个相关的温度。

18. 根据权利要求2所述的系统，其中通过测量与所述目标BBB区域或其周围区域中的至少一个相关的MRI T_2 弛豫时间获取所述组织响应剂量。

19. 根据权利要求1所述的系统，其中所述控制器还被配置为：

确定所述声响应水平、声响应剂量或组织响应剂量中的至少一个是否超过相应的阈值；和

如果超过，则暂停超声处理；如果没有超过，则使换能器发送第二超声脉冲。

20. 根据权利要求2所述的系统，其中所述组织响应剂量包括从与所述目标BBB区域或其周围区域中的至少一个相关的MRI T_2^* 成像或MRI T_2^* 加权成像中的至少一个得出的信息。

21. 根据权利要求1所述的系统，其中所述控制器还被配置为通过调节与所述换能器相关的发送功率或超声模式中的至少一个操作所述换能器。

选择性靶向开放血脑屏障的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年5月23日提交的美国临时申请号62/510,023的优先权和权益，其全部公开内容在此通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明的领域大体上涉及超声系统，更具体地，本发明涉及使用超声程序选择性靶向开放血脑屏障的系统和方法。

背景技术

[0004] 由中枢神经系统(CNS)中的细胞层形成的血脑屏障(BBB)能阻止大分子进入脑实质，从而保护其免受有毒异物的损坏。但是BBB也是治疗许多脑部疾病的最大障碍之一。具体来说，BBB会阻止许多治疗剂(例如药物和基因治疗载体)到达患者的大脑组织。例如，对于中枢神经系统感染、神经退行性疾病、先天性酶缺陷和脑癌的治疗都因血脑屏障阻止尤其是抗生素、抗逆转录病毒药物、酶替代疗法、基因制剂和抗肿瘤药物通过的这种能力而受到阻碍。因此，人们期望能暂时且在局部“开放”BBB，以使治疗量的这些药剂能进入受影响的脑组织。

[0005] 聚焦超声(即，频率大于约20千赫兹的声波)已被用于在神经疾病的治疗中开放血脑屏障。BBB开放的机制似乎与微气泡对超声脉冲的反应有关，它会引起一系列反应，被称为声空化作用。在稳定的空化过程中，微气泡在数个周期内随着声压稀化和压缩而膨胀和收缩；这样的动作能使附近的血管扩张和收缩。在惯性空化中，微泡会膨胀到大于其平衡半径的几个倍数，然后由于周围组织的惯性而塌陷。在这两种情况下，随之而来的血管破裂都会引起血脑屏障的“开放”。

[0006] 但是，不受控制的微气泡空化可能会导致BBB及其周围受到不希望的损害。例如，形成BBB的一部分的消融细胞不仅会削弱BBB的功能，而且还会导致周围组织中出现不期望的细胞死亡或坏死。为了使BBB破裂期间微泡空化的不良影响最小化，一种常规方法是使用无源空化检测器，该检测器在每次超声处理后测量微泡的声学响应；如果声学响应水平高于预定阈值振幅，则暂停超声过程。但是，微泡空化的影响可能会随着超声处理的进行在一系列超声处理中累积，并且还可能取决于发生空化的组织的特性，也就是说，测量微泡的声学响应可能无法准确反映出空化对周围组织的影响。

[0007] 因此，需要可靠地检测由超声波引起的微泡空化并实时监测空化对局部组织的作用，以避免对BBB或其周围组织造成永久性损害。

发明内容

[0008] 本发明提供了用于利用超声诱导微泡空化以可控和可逆转的方式破坏目标BBB区域的系统和方法。微泡空化的形成和累积量可以使用(i)和(ii)来可靠地检测，(i)代表每个超声脉冲后微泡的瞬时声效应的声响应水平，(ii)代表一次或多次超声处理后微泡的累

积效应的声响应剂量。例如，声响应剂量可以是预定时间段内时变声学响应水平的积分。因此，如果检测到的声响应水平和/或累积声响应剂量超过预定阈值，可以暂停超声程序，以避免进一步引起微泡空化，所述预定阈值能反映出可以临床耐受的微泡空化的强度和/或累积量的上限，例如，不会永久影响或损坏目标BBB区域或其周围组织。但是，如果检测到的声响应水平和/或累积声响应剂量低于预定阈值，则可以诱导额外的微泡空化，从而进一步破坏目标BBB区域。这可以通过操作超声换能器以将额外的声能传递至目标BBB区域和/或激活微泡施用系统以引入其他微泡来实现。

[0009] 在一些实施例中，采用成像装置(例如，磁共振成像(MRI)设备)表征目标BBB区域和/或其周围组织的组织类型和/或特性；每种类型和位置的组织(取决于其属性)可能对声响应水平和声响应剂量具有相应的耐受性。另外，成像装置可以实时测量目标BBB区域和/或周围组织上的空化作用(例如，温度升高或被破坏面积)。如果观察到对目标BBB区域和/或其周围组织产生不良影响(例如，温度升高超过阈值和/或被破坏的面积大于所需大小)，则可以停止超声程序。因此，在本发明中描述的方法可以通过可靠地检测微泡空化事件并实时监测对目标和/或周围组织的空化作用来有利地避免对目标BBB区域及其周围组织的永久性损坏。

[0010] 因此，在第一方面，本发明涉及一种用于暂时破坏患者血脑屏障(BBB)的系统。在各种实施例中，该系统包括超声换能器和控制器，该控制器被配置为(a)存储与一个或多个目标BBB区域及其周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的一个或多个阈值；(b)使换能器发送一个或多个超声脉冲；(c)获取与目标BBB区域和/或周围区域相关的声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量；(d)将测量值与相应的存储阈值进行比较；和(e)至少部分地基于比较结果来操作换能器。在一个实施方式中，控制器被配置为通过调节与换能器相关的发送功率和/或超声模式来操作换能器。另外，控制器还可被配置为通过在预定时间段内积分声响应水平来计算声响应剂量。

[0011] 在一些实施例中，控制器还被配置为使检测装置和/或换能器测量来自目标BBB区域和/或周围区域的声信号；以及至少部分地基于所测量的声信号来确定声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量。另外，该系统可以进一步包括一个或多个滤波器，用于对来自目标BBB区域和/或周围区域的所测量的声信号进行滤波。滤波器可以被配置为选择响应于所发送的超声脉冲的谐波和/或次谐波。作为替换，滤波器可以被配置为选择响应于所发送的超声脉冲的宽频带。

[0012] 在一个实施例中，控制器还被配置为使用换能器在目标BBB区域和/或周围区域中引起微泡的产生。附加地或作为替换，该系统可以包括用于将微泡引入目标BBB区域和/或周围区域的施用装置。在一种实施方式中，施用装置将种子微泡引入目标BBB区域和/或周围区域；然后控制器被配置为利用种子微泡和换能器引起额外的微泡产生。

[0013] 在各个实施例中，控制器还被配置为至少部分地基于解剖学特征确定与目标BBB区域和/或周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值。在一个实施例中，该系统包括用于获取目标BBB区域及其周围区域的解剖学特征的成像装置。例如，该成像装置可以获取目标BBB区域和/或周围区域的图像；该控制器还被配置为至少部分地基于所获取的图像来确定组织响应剂量。

[0014] 可以存在多个目标BBB区域，并且控制器还可以配置为确定和存储与每个目标BBB

区域及其每个周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值。在一些实施例中,与目标BBB区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值不同于与周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值。另外,该周围区域可以包括在不同位置处具有不同类型的组织;该控制器可以进一步被配置为确定与周围区域的每个位置处的每种类型的组织相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值。

[0015] 该组织响应剂量可以包括与目标BBB区域和/或周围区域相关的温度。在一些实施例中,通过测量与目标BBB区域和/或周围区域相关的MRI T_2 弛豫时间来获取组织响应剂量。另外,组织响应剂量可以包括从与目标BBB区域和/或周围区域相关的MRI T_2^* 成像和/或MRI T_2^* 加权成像得出的信息。此外,控制器可以被配置为确定声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量是否超过相应的阈值;并且,如果超过了,则暂停超声处理;如果没有超过,则使换能器发送第二超声脉冲。

[0016] 在另一方面,本发明涉及施加来自换能器的超声波以暂时性破坏患者BBB的方法。在各种实施例中,该方法包括(a)存储基于解剖学特征的与一个或多个目标BBB区域及其周围区域相关的声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量的一个或多个阈值;(b)使换能器发送一个或多个超声脉冲;(c)获取与目标BBB区域和/或周围区域相关的声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量;(d)将测量值与相应的存储阈值进行比较;和(e)至少部分地基于比较结果来操作换能器。例如,操作换能器可以包括调节与换能器相关的发送功率和/或脉冲模式。在一种实施方式中,所述声响应剂量包括在预定时间段内的声响应水平的积分。

[0017] 在一些实施例中,该方法进一步包括测量来自目标BBB区域和/或周围区域的声信号;以及至少部分地基于所测量的声信号来确定声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量。另外,该方法可以包括使用一个或多个滤波器对测量的声信号进行滤波。例如,所述滤波器可以选择对所发送的超声脉冲的谐波和/或次谐波响应。作为替换,所述滤波器可以选择对所发送的超声脉冲的宽频带响应。

[0018] 在一些实施例中,该方法还包括将微气泡引入目标BBB区域和/或周围区域。可以通过激活换能器以发送第二脉冲和/或使用施用装置来引入微泡。在一个实施例中,所述施用装置将种子微泡注入目标BBB区域和/或其周围区域,并且使用种子微泡和换能器产生微泡。

[0019] 在各种实施例中,至少部分地基于解剖学特征来确定与目标BBB区域和周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值。在一个实施例中,该方法还包括获取目标BBB区域和/或周围区域的图像;然后至少部分地基于所获取的图像来确定解剖学特征。

[0020] 可以有多个目标BBB区域;该方法可以进一步包括确定和存储与每个目标BBB区域及其每个周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值。此外,与目标BBB区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值可以不同于与周围区域相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂量的阈值。在一些实施例中,所述周围区域包括在不同位置处具有不同类型的组织;该方法还包括确定与周围区域中的组织的每种类型和/或每个位置相关的声响应水平、累积声响应剂量和/或组织响应剂

量的阈值。

[0021] 所述组织响应剂量可以包括与目标BBB区域和周围区域相关的温度。在一些实施例中，通过测量与目标BBB区域和/或周围区域相关的MRI T_2 弛豫时间来获取组织响应剂量。另外，所述组织响应剂量可以包括从与目标BBB区域或周围区域相关的MRI T_2^* 成像和/或MRI T_2^* 加权成像得出的信息。在一个实施例中，该方法还包括确定声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量是否超过相应的阈值；并且，如果超过了，则暂停超声处理；如果没有超过，则使换能器发送第二超声脉冲。

[0022] 本发明的又一方面涉及将治疗剂施用于脑肿瘤的方法。在各种实施例中，该方法包括(a)存储基于解剖学特征的与一个或多个目标BBB区域和/或其周围区域相关的声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量的一个或多个阈值；(b)利用相控阵换能器发送能聚焦在包括目标BBB区域的焦点上的一个或多个超声脉冲；(c)获取与目标BBB区域和/或周围区域相关的声响应水平、声响应剂量和/或组织响应剂量；(d)将测量值与相应的存储阈值进行比较；(e)至少部分地基于比较结果来操作换能器；以及(f)将治疗剂施用于目标BBB区域。所述治疗剂可包括白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫司汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛和/或阿糖胞苷(阿糖胞苷、ara-C) / ara-U。

[0023] 如本文所用的，术语“基本上”是指 ± 10 秒，并且在一些实施例中，是指 ± 5 秒。“临上可耐受的”是指对组织具有不期望的(有时是不具有期望的)作用，这种作用被临床医生认为是微不足道的，例如，在引起损伤发作之前。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

- [0024] 通过以下结合附图对本发明的详细描述，将更容易理解前文内容，其中：
- [0025] 图1示意性地描绘了根据本发明的各种实施例的示例性超声系统；
- [0026] 图2A描绘了根据各种实施例的在目标组织区域中微泡的存在；
- [0027] 图2B-2D描绘了根据各种实施例的执行空化检测方法的换能器元件的各种配置；
- [0028] 图3A和图3B描绘了根据各种实施例的在检测到的声响应水平的振幅(amplitude)与微泡空化强度(magnitude)之间的各种关系；
- [0029] 图3C描绘了根据各种实施例的时变声响应水平与累积声响应剂量之间的示例性关系；
- [0030] 图4A-4C示出了根据各种实施例的在超声程序中超声脉冲的振幅变化；
- [0031] 图4D-4F示出了根据各种实施例的在超声程序中施加的各种超声处理模式；

[0032] 图5A描绘了根据各种实施例的组织响应剂量与检测到的声响应水平之间的关系；
[0033] 图5B描绘了根据各种实施例的组织响应剂量与被微泡空化破坏的目标/非目标区域的大小之间的关系；

[0034] 图6是示出根据本发明的一些实施例的使用超声处理和微泡来暂时性破坏患者BBB的方法的流程图。

具体实施方式

[0035] 图1示出了示例性超声系统100，其用于通过颅骨将超声聚焦在患者的大脑（例如，目标BBB区域）内。施加的超声声波可引起微泡空化并以可控和可逆的方式破坏目标BBB区域。在各种实施例中，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，以及将输入电子信号提供给波束形成器106的频率发生器110。在各种实施例中，该系统还包括成像器112，例如磁共振成像（MRI）设备、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）设备或超声诊断设备，用于确定颅骨、目标BBB区域和该BBB区域周围组织的解剖学特征。如下文进一步描述的，超声系统100和/或成像器112可用于检测与微泡空化相关的存在、类型和/或位置。附加地或可替代地，在一些实施例中，该系统还包括空化检测装置（例如水听器或合适的替代物）114，以检测与微气泡空化相关的信息。

[0036] 阵列102可以具有适于将其放置在颅骨表面上的弯曲（例如，球形或抛物线形）形状，或者可以包括一个或多个平面或者其他形状的部分。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中或安装在适合于衰减元件104之间的机械耦合的任何其他材料中。也可以使用压电复合材料或通常能够将电能转换为声能的任何材料。为了确保向换能器元件104的最大功率传输，可以将元件104配置为在 50Ω 处发生电谐振，匹配输入连接器阻抗。

[0037] 换能器阵列102耦合到波束形成器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接收通常在0.1MHz至1.0MHz范围内的射频（RF）输入信号，该频率发生器可以是例如购自斯坦福研究系统公司（Stanford Research Systems）的DS345型发生器。输入信号可以被分成用于波束形成器106的n个放大器118和延迟电路120的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被配置为以相同的频率但是不同的相位和/或不同的振幅来驱动换能器阵列102的各个换能器元件104。

[0038] 波束形成器106施加的放大或衰减因子 a_1-a_n 和相移 $\alpha_1-\alpha_n$ 用于发送和聚焦超声波能量，使其通过患者的颅骨到达患者的BBB选定区域122，并在颅骨和大脑软组织中引起波形畸变。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。例如，控制器108可以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。在某些实施例中，所述计算是基于与位于换能器元件与所选区域122之间的介入组织（例如，颅骨和/或脑组织）的特征（例如，结

构、厚度、密度等)及它们对声能传播的影响相关的详细信息。这类信息可以从成像器112获得。图像采集可以是三维的,或者成像器112可以提供一组二维图像,该二维图像适合于重建颅骨的三维图像,从中可以推断出厚度和密度。图像操纵功能可以在成像器112、控制器108或单独的设备中实现。

[0039] 参考图2A,在各种实施例中,换能器元件104发出的声能可以高于阈值,从而在目标BBB区域204中所包含的液体中引起小的气泡云(或“微泡”)202的产生。当加热的液体破裂并充满气体/蒸汽时,或者当在包含空化核的组织上施加温和的声场时,由传播的超声波或脉冲产生的负压可以形成微泡202。但是通常,在相对较低的声功率下(例如,高于微泡产生阈值1-2瓦特),所产生的微泡202会经受伴随强度相等的压缩和稀疏的振荡,因此,微泡通常保持不破裂。在较高的声功率下(例如,比微泡产生阈值高10瓦以上),所产生的微泡202经受的稀疏大于压缩,这可能引起微泡空化。微泡空化可导致目标BBB区域204的瞬时破坏(或“开放”),从而使血流中存在的治疗剂或预防剂穿透“开放的”BBB区域204并将治疗剂有效递送至目标脑细胞。

[0040] 再次参考图1,在一些实施例中,可以将微泡引入患者的血流中,可以使用施用系统124将微泡全身性地注入患者的脑中或局部地注入目标BBB区域204中。例如,微泡可以以液滴的形式引入患者的大脑,所述液滴随后以充气气泡的形式蒸发,或者夹带另一种合适的物质,例如常规的超声造影剂。注入的微泡本身可以产生或促进其他微泡的产生。因此,对组织的实际影响可能产生于所注射的微泡和组织中额外产生的微泡的组合。产生微泡和/或将微泡引入目标区域的方法参见例如美国专利申请号62/366,200、62/597,071、15/708,214、15/837,392和62/597,073,其内容通过引用并入本申请。

[0041] 在各种实施例中,为了避免由于微泡空化而对目标BBB区域204和/或其周围组织206造成不期望的损害,使用空化检测装置114检测目标BBB区域204发出的声信号来监测在目标BBB区域204中诱导产生的微泡202的形成和/或数量,然后空化检测装置114将信号发送到控制器108。作为替换,换能器元件104可以同时具有发送和检测能力。参考图2B,在一个实施例中,每个单独的换能器元件104在将超声信号发送到微泡和从微泡接收超声信号之间交替切换。例如,所有换能器元件104可以基本上同时将超声发送到微泡202,随后从微泡202接收回波信号。参考图2C,在一种实施方式中,换能器阵列被分成多个子区域212;每个子区域212包括换能器元件104的一维或二维阵列(即,行或矩阵)。子区域212可以是可单独控制的,即,它们各自能够(i)以与其他子区域212的振幅和/或相位无关的振幅、频率和/或相位发送超声波/脉冲;和(ii)测量来自微泡202的声信号。在一个实施例中,为子区域212分配彼此不同的振幅、频率和/或相位,并且一次激活一个,以向微泡202发送超声波并从微泡202接收回波信号。参考图2D,在另一个实施例中,换能器阵列被分成发送区域214和接收区域216;发送区域214中的换能器元件发送超声波/脉冲,而接收区域216中的换能器元件从微泡202接收回波信号。然后将接收到的信号发送到控制器108,以进行分析。换能器阵列的发送区域214和接收区域216可以在换能器阵列的各个位置处以不同的模式和形状配置。

[0042] 微泡声信号可以是由微泡202的形状变化引起的发送和/或由微泡包封气体引起的反射。声信号可以包括(i)瞬时声响应水平和/或(ii)声响应的频谱分布。声响应水平以已知的方式线性或非线性地与声驱动的空化强度相对应。例如,参考图3A,检测到的声响应

水平的振幅可以在整个范围内与微泡空化的强度线性相关。或者，参考图3B，仅当微泡空化的强度低于空化阈值 C_{th} 时，才出现线性相关。当空化的强度超过阈值 C_{th} 时，空化的小幅增加会导致声信号的响应水平大幅度提高。

[0043] 可以从临床前研究、预处理程序和/或从已知文献中凭经验建立声响应水平的振幅与微泡空化强度之间的关系。例如，在临床前研究中，成像器112可以直接对与微泡空化事件相关的量和/或区域进行成像，并且基于此对微泡空化的强度进行量化。基本上同时地，空化检测装置114和/或换能器阵列102可以检测到来自微泡空化的声信号，并且随后由控制器108对其进行分析以获取与之相关的振幅。然后可以建立量化的微泡空化强度与声响应水平的振幅之间的关系。

[0044] 另外，声信号可包括指示微泡空化的类型和/或位置的声响应的频谱分布。这是因为在每个位置的每种类型的空化都具有自己的频谱“特征”，该频谱“特征”代表了微泡的独特的非线性响应。例如，微泡的声响应在相对较低的声功率（例如，高于微泡产生阈值1-2瓦）下可以是线性的；因此，所检测的信号的频谱分布可以包括与入射超声波的频率相同或为入射超声波的谐波频率（即，基频或基谐波频率）的频率。如果在中等声功率（例如，高于微泡产生阈值5瓦）下诱导产生稳定的空化，则所检测的信号的频谱分布包括强次谐波响应（即，在次谐波频率上具有更多分量和/或具有较大的次谐波频率幅值）。同样，如果在高声功率（例如，高于微泡生成阈值10瓦）下诱导产生惯性空化，则所检测的信号包括宽频带响应。因此，通过检测和分析从微泡发出的声信号，可以确定在超声过程中在组织中产生的空化的存在、类型和/或位置。例如，美国专利申请号15/415,351提供了使用来自微泡的信号来监测空化事件的方法，其内容通过引用并入本文。

[0045] 在各种实施例中，通过在硬件和/或软件中实现的一个或多个合适的滤波器来对检测到的声响应的频谱分布进行滤波。例如，滤波器可以包括多个带通滤波器和/或窗函数，每个带通滤波器和/或窗函数与频谱特征的频率分量（例如，基谐波频率或次谐波频率）相关。在一个实施例中，所述滤波器包括基带滤波器，其能通过待处理信号的基带响应。因此，该过滤器可以有利地提高检测到的信号的分辨率和/或信噪比，从而能可靠且准确地确定微泡空化的存在、类型和/或位置。合适的滤波器在信号处理（特别是数字信号处理）领域中是公知的，并且无需过多的实验就可以容易地实现。

[0046] 作为替换或附加地，可使用累积声响应剂量值来监测微泡的空化，所述累积声响应剂量值线性或非线性地对应于在整个超声处理或多个连续超声处理脉冲上经由微泡传递的累积的空化相关声能量。这是因为组织耐受性可能是瞬时响应水平和累积响应剂量两者的函数。例如，即使瞬时响应水平低于与其对应的预定阈值，累计响应剂量也可能超过其预定阈值；这可能会对目标BBB区域或其周围组织造成永久性影响或损坏。相反，即使累积响应剂量低于其预定阈值，超过阈值的猝发瞬时响应水平在临幊上可能也是无法耐受的。因此，在优选实施例中，在超声过程中同时监测瞬时响应水平和累积响应剂量。

[0047] 在一些实施例中，累积声响应剂量是采用瞬时声响应水平来定义的。例如，参考图3C，累积声响应剂量可以是预定时间段 Δt 内的声响应水平的积分；该预定时间段可以是整个超声处理过程，或者是一个或多个连续的超声脉冲。因此，基于在超声过程中接收到的声信号，控制器108可以计算在任何所需时间段期间的声响应剂量。

[0048] 另外，可以将检测到的声响应水平和/或计算出的声响应剂量与存储在存储器的

数据库中与它们相关的预定阈值进行比较；该阈值代表临幊上可耐受的微泡空化的强度和/或量的上限。如果声响应水平和/或声响应剂量等于或高于预定阈值，则可以暂停超声程序，以避免引起更多的微泡空化，从而避免对目标和/或非目标组织区域的损害。但是，如果声响应水平和/或声响应剂量低于相应的预定阈值，则超声换能器元件104可以将附加的声能量传递至微泡，以引起额外的空化，从而破坏目标BBB区域。例如，参考图4A-4C，可以激活换能器元件104以将一个或多个附加脉冲402发送至微泡；该附加脉冲402的振幅可以与前文的脉冲404的振幅相同或不同。作为替换或附加地，该附加脉冲402的超声模式（例如，频率、聚焦形状和/或随时间变化的超声轮廓（sonication profile）可以与在先的脉冲404相同或不同。例如，在附加脉冲402中的元件的激活时间的占空比可以与在先的脉冲404的占空比是相同的，可以小于或大于在先的脉冲404的占空比，如图4D-4F中所描绘的。通常，占空比与传递到微泡的能量水平成正比关系-较高的占空比对应于较大的能量，因为大部分时间电源都是打开的。

[0049] 在一些实施例中，当声响应水平和/或声响应剂量低于相应的预定阈值时，可以在目标BBB区域中产生和/或引入额外的微泡，以引起进一步的微泡空化。这可以通过激活换能器阵列102以将更多的声能量传递到目标BBB区域和/或激活施用系统124以将额外的微泡注入目标BBB区域来实现。在一些实施例中，施用装置124首先将种子微泡注射到目标BBB区域中；然后换能器阵列102将声能传递到种子微泡，从而产生更多的微泡。

[0050] 可以基于目标BBB区域和/或其周围区域的组织类型、特性和/或其他解剖学特征来确定声响应水平和累积声响应剂量的阈值——所述目标BBB区域和/或其周围区域可以包括不同类型的组织和/或具有不同的组织特性（例如，密度、热能容差、热吸收系数等），从而对超声脉冲和/或微泡空化作出不同的响应；因此，对于不同位置的不同类型的组织，其声响应水平和声响应剂量的阈值可能会有所不同。另外，声响应水平和累积声响应剂量的阈值可以取决于与超声治疗方案、超声处理模式（例如，频率、占空比、聚焦形状和/或随时间变化的超声处理轮廓）相关的其他参数和/或当前或之前的治疗过程中的声响应和/或组织响应的历史记录。例如，较低的阈值可用于具有较高占空比的超声脉冲；这是因为目标/非目标组织在连续的脉冲之间可能弛豫时间更少。在一些实施例中，在治疗开始时容许较大的阈值，但是例如在治疗期间发生重大治疗事件之后优选较小的阈值。

[0051] 在各种实施例中，基于组织响应剂量来确定换能器元件104（诸如超声模式的激活、停用或调节）和/或施用系统124的操作。组织响应剂量可以基于以每个区域中组织的类型、特性和/或其他解剖学特征为基础的每个受影响的目标/非目标区域的最大临幊可耐受温度。因此，在不同位置处具有不同特性的各种类型的组织可以具有不同的组织响应剂量。可以在治疗之前和/或过程中使用任何合适的方法获得组织响应剂量。例如，参考图5A，组织响应剂量可以根据经验与声响应水平和/或累积声响应剂量相关联；因此，可以基于如上所述检测的/计算的声响应水平和/或累积声响应剂量来获取组织响应剂量。

[0052] 附加地或作为替换，可以使用成像器（例如，MRI设备）112确定组织响应剂量。例如，MRI设备112可以实时测量由于微泡空化而导致的目标BBB区域204和/或其周围区域206的被破坏面积。如图5B所示，被破坏面积的大小可以与组织响应剂量相关。在各个实施例中，目标BBB区域和/或其周围区域的温度代表其组织响应剂量。可以在超声程序之前确定目标BBB区域204及其周围区域206中的MRI T_2 弛豫时间的温度依赖性。在超声程序中，可以

快速(在1毫秒至1秒钟之内)测量出MRI T_2 弛豫时间,以便实时估算出目标BBB区域204和/或其周围区域206的温度。该方法有利地向超声控制器108提供实时温度反馈,则超声控制器108可以相应地调节超声发送。例如,如果测得的温度低于预定的最高温度,则可以继续超声程序,通过例如发送附加脉冲、增加脉冲的振幅和/或占空比来产生更多的微泡空化来破坏目标BBB区域204。但是,如果测得的温度高于最高温度,则可以停止超声程序,以避免永久性损坏组织。应当注意,可以附加地或替代地使用其他MRI信号来估算目标BBB区域204和/或其周围区域206的组织响应。例如,MRI T_2^* 加权成像可以有利地检测大脑中血液的外渗(水平)。此外,可以单独使用或组合使用温度敏感的MR参数(比如质子共振频率(PRF)、扩散系数(D)、 T_1 和 T_2 弛豫时间、磁化传递和/或质子密度)和温度敏感造影剂来估算组织响应。

[0053] 图6示出了代表性的方法600,其使用超声处理来引起微泡空化,从而以可控和可逆的方式暂时性破坏患者的BBB。在第一步602中,在施加超声处理之前,利用成像器(例如,MRI设备)获取患者的BBB及其周围组织的各个区域的解剖学特征。在第二步骤604中,可以基于上述的从MRI数据提取的组织的解剖学特征来确定在目标BBB区域和/或其周围区域的每一个处的与微泡相关的声响应水平和累积声响应剂量的阈值,以及与目标BBB区域和/或其周围区域相关的阈值组织响应剂量。在不同位置的不同类型的目标/非目标组织可以具有不同的阈值。然后,可以将声响应水平和累积声响应剂量以及阈值组织响应剂量的阈值存储在可由控制器108访问的存储器的数据库中。在第三步骤606中,可以通过施加超声脉冲产生微泡和/或通过施用系统在目标BBB区域附近引入微泡。在第四步骤608中,可以激活超声换能器阵列以施加声波或脉冲,以便在目标BBB区域附近引起微泡空化。在第五步骤610中,可以连续测量来自微泡的声信号(例如,在每次超声传递之后)并将其与声响应水平和/或累积声响应剂量的预定阈值进行比较。如果检测到的声信号的幅值高于阈值,则微泡空化的强度和/或量可能会超过安全(即临幊上可耐受)的水平;因此,可以暂停超声程序,直到检测到的声信号幅值下降到阈值以下,或者直到在施加最大可耐受剂量之后的恢复间隔之后(在第六步骤612中)。

[0054] 如果声响应水平和/或累积声响应剂量低于相应的阈值,则可以产生和/或引入更多的微泡以增加空化事件,从而继续破坏目标BBB区域(在第七步骤614中)。附加地或作为替换,可以激活超声换能器以传递与先前施加的声波/脉冲具有相同或不同振幅和超声模式的下一声波/脉冲(在第八步骤616中)。另外,在超声程序中,成像器(例如,MRI设备)可以实时测量目标BBB区域和/或其周围区域的温度(在第九步骤618中)。例如,可以通过测量MRI T_2 弛豫时间来获取实时温度。同样,如果所测量的温度低于组织响应剂量的预定阈值,则可以产生和/或引入额外的微泡(步骤614)和/或可以继续超声程序(步骤616)。但是,如果测量的温度高于阈值,则停止超声程序以避免过热,过热可能造成对目标BBB区域和/或其周围区域的永久性损坏(步骤612)。在一个实施例中,数据库可替代地或附加地存储与其他温度敏感MR参数(比如PRF、扩散系数(D)、 T_1 弛豫时间、磁化传递、质子密度)相关的阈值以及与温度敏感的造影剂相关的参数。然后,成像器可以在超声程序中测量这些参数;然后,可以将测量值与存储的阈值进行比较,并且基于比较结果,控制器108可以如上所述操作换能器阵列102和/或施用系统。

[0055] 在一些实施例中,MRI设备还能在超声程序中获取目标BBB区域和/或其周围区域的解剖图像(在第十步骤620中)。如果观察到目标BBB区域和/或其周围区域发生不期望的

变化，则可以立即停止超声程序。该不期望的变化可以包括例如被破坏的BBB面积的大小大于期望的面积和/或破坏了一部分非目标周围区域。因此，本发明的实施例采用了空化检测装置(或超声换能器阵列)和成像装置，以在超声程序中实时监测微泡的形成/产生、空化事件和组织响应；基于监测到的响应，然后可以以受控的方式促进对目标BBB区域的破坏，而不会永久性损坏目标BBB区域和/或其周围区域。

[0056] 之后，治疗剂可通过开放的BBB区从血流渗透到目标脑细胞。该治疗剂可以包括适合于治疗脑肿瘤的任何药物。例如，为了治疗胶质母细胞瘤(GBM)，该药物可以包括例如以下的一种或多种，或者由例如以下的一种或多种组成：白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫司汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛、阿糖胞苷(阿糖胞苷、ara-C)/ara-U等。

[0057] 本领域技术人员可以选择药物和优化的BBB开放方案，以在患者安全性范围内提高跨越了BBB的药物吸收。在这方面，众所周知，在许多肿瘤的核心中BBB实际上已经被破坏，从而允许部分抗肿瘤药物的渗透；但是在“邻近肿瘤的大脑”(BAT)区域周围BBB大部分是完整的，而在该区域可能发现侵袭性/逃逸性GBM细胞，而这会导致肿瘤复发。如本文所述，可以使用超声来攻克BBB，从而在肿瘤核心和BAT内更好地递送药物。使用的药物具有不同程度的毒性和通过BBB的不同渗透百分比。理想的药物对肿瘤具有很高的细胞毒性但没有BBB渗透(这样其吸收和细胞毒性作用可以被限制在被破坏的BBB区域中)、神经毒性低(避免损害神经系统)并且在规定剂量下具有可耐受的全身性毒性(例如，低于阈值)。该药物可以静脉内给药，或者在某些情况下，可以在肿瘤区域附近注射。

[0058] 如上所述，无论是集成在超声系统100、成像器122和/或施用系统124的控制器108中还是由单独的外部控制器提供，用于以受控和可逆的方式执行对目标BBB区域的破坏的功能可以在由硬件、软件或二者结合实现的一个或多个模块中构建。另外，成像器122和/或施用系统124可以由控制器108或其他单独的处理器控制。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靶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。

[0059] 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。

[0060] 权利要求书：

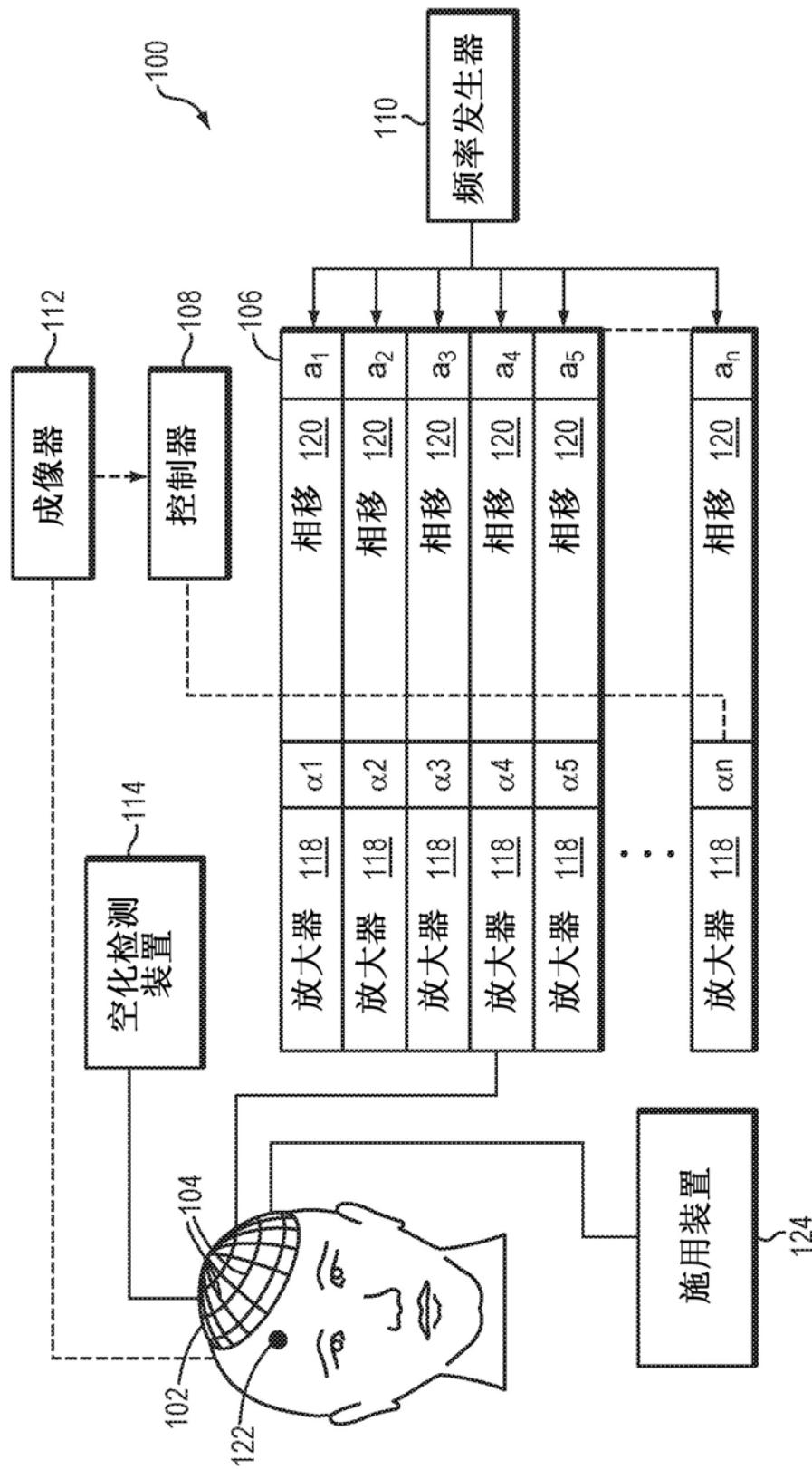


图1

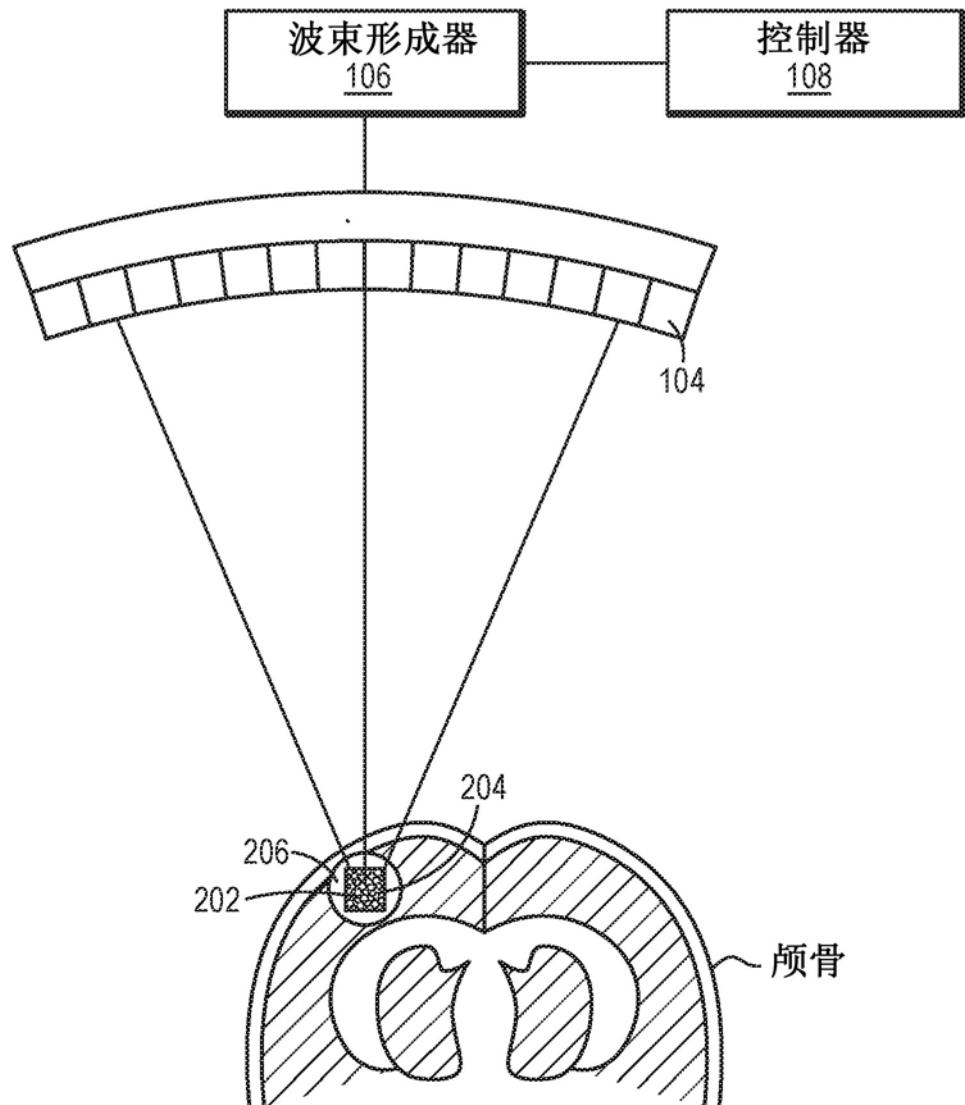


图2A

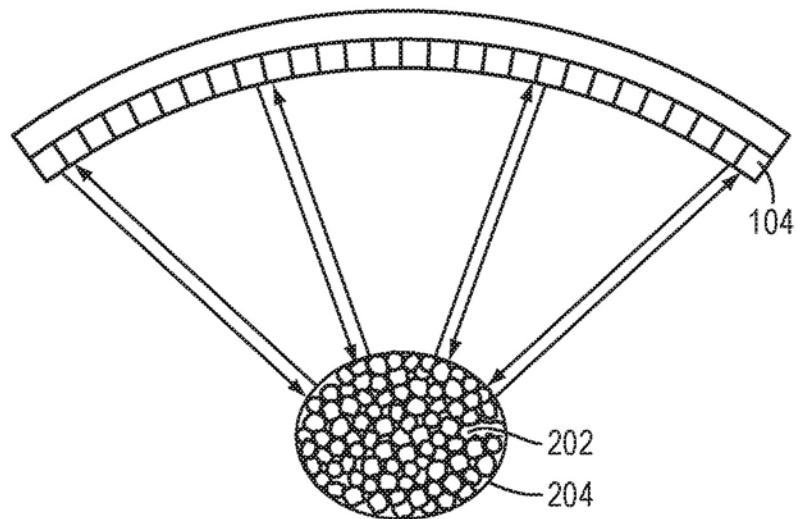


图 2B

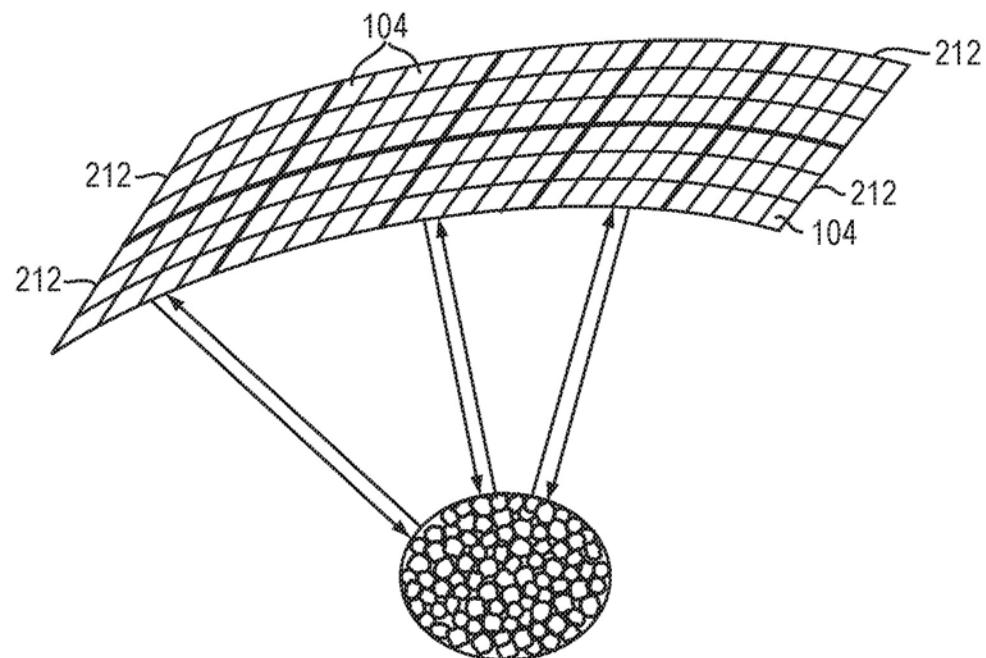


图 2C

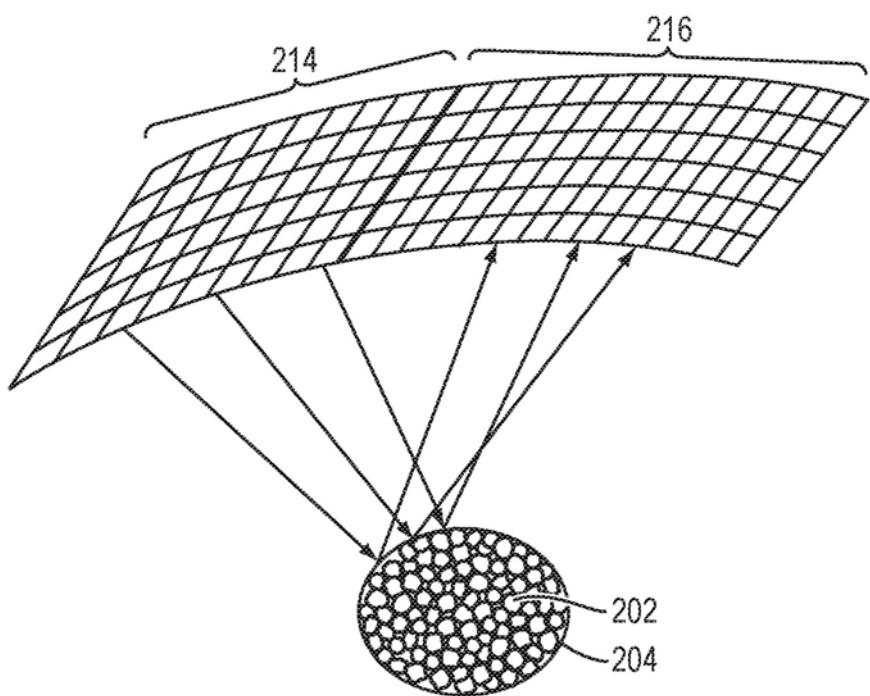


图2D

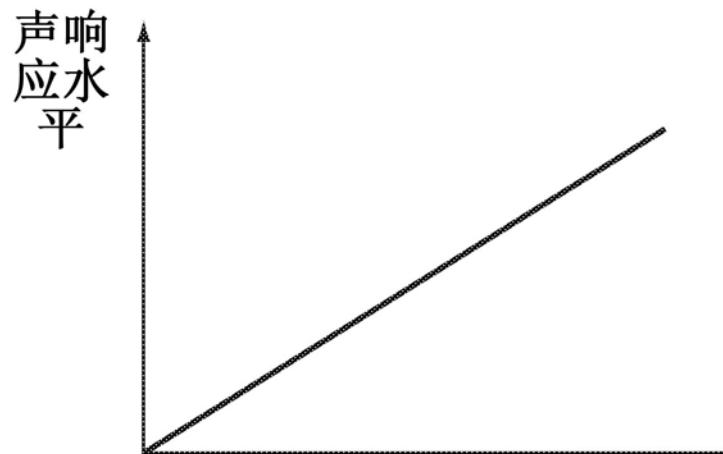


图 3A 微泡空化

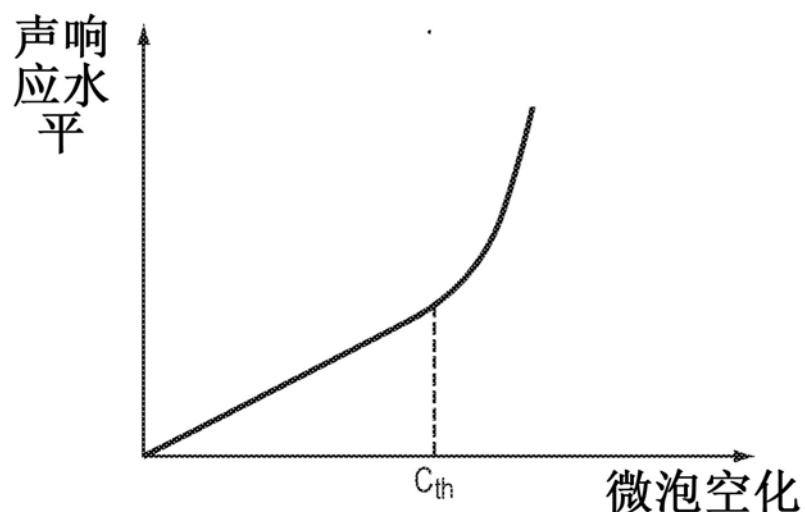


图 3B

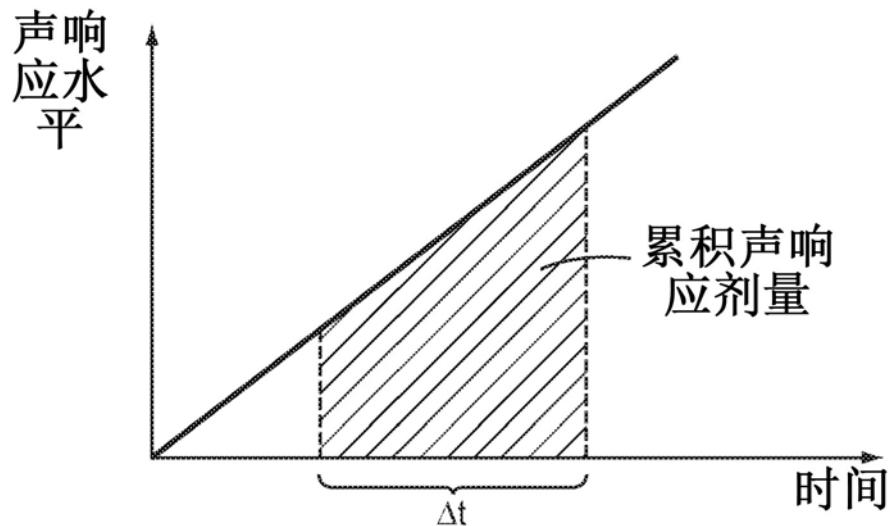
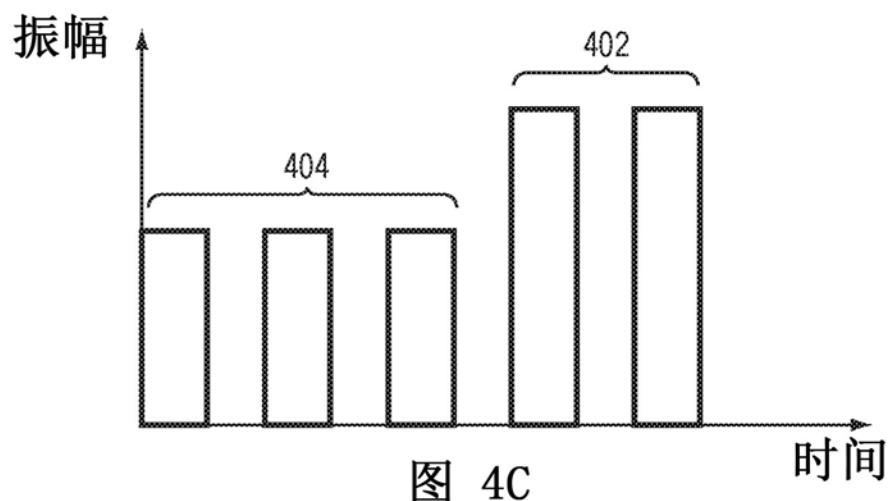
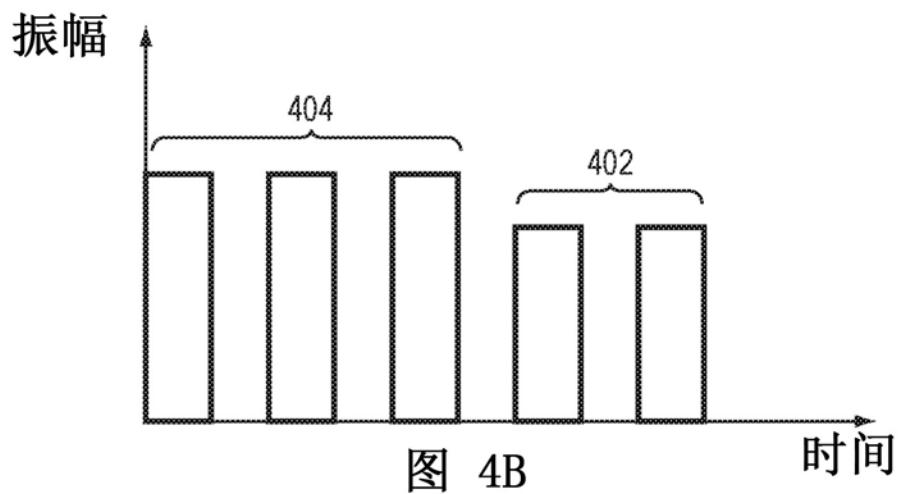
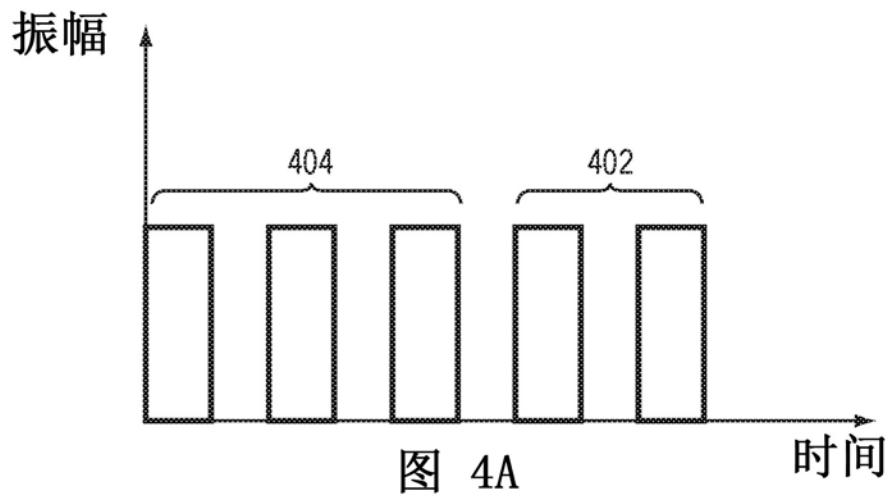
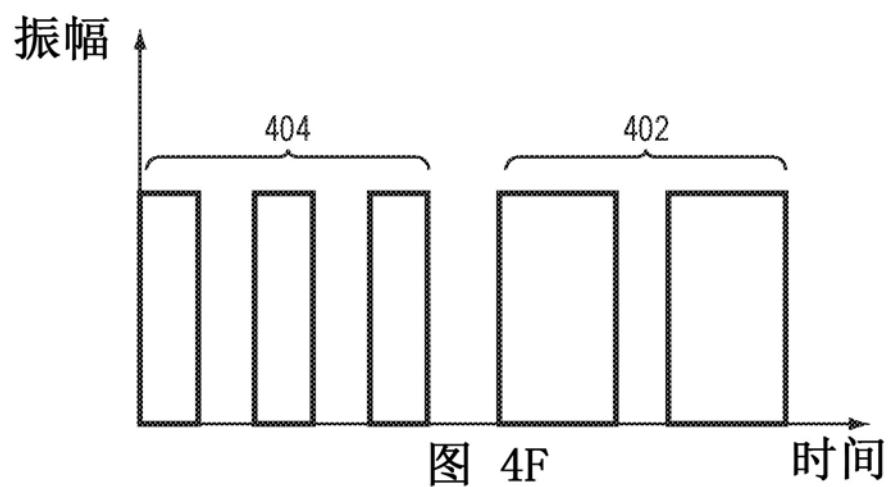
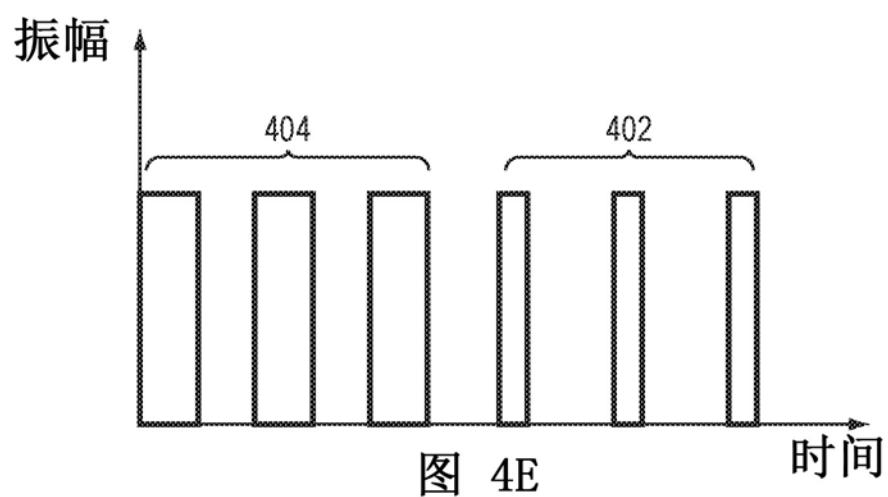
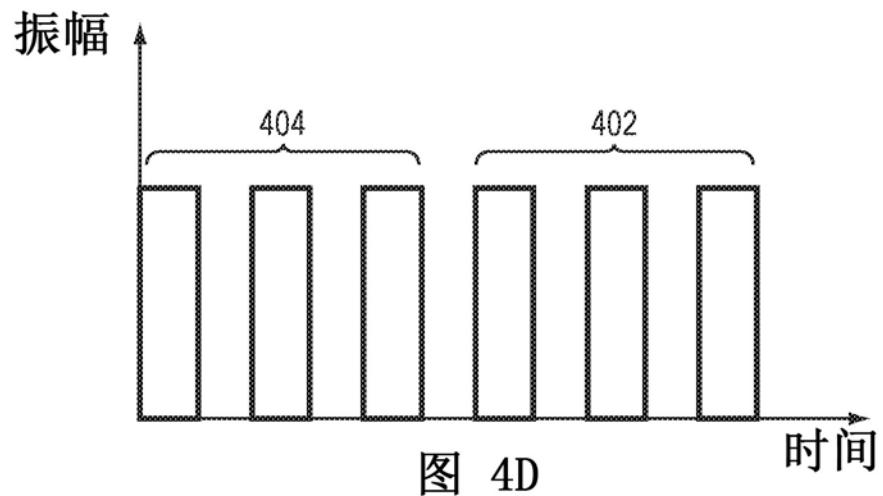


图3C





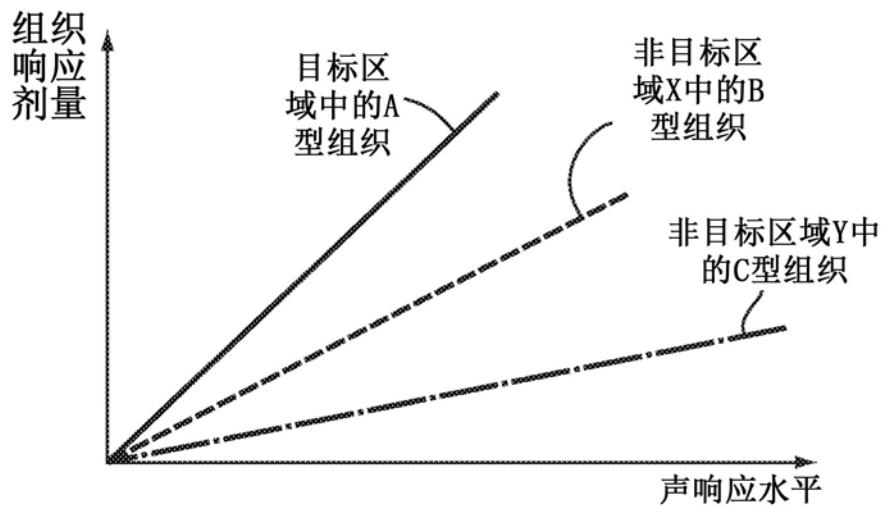


图 5A

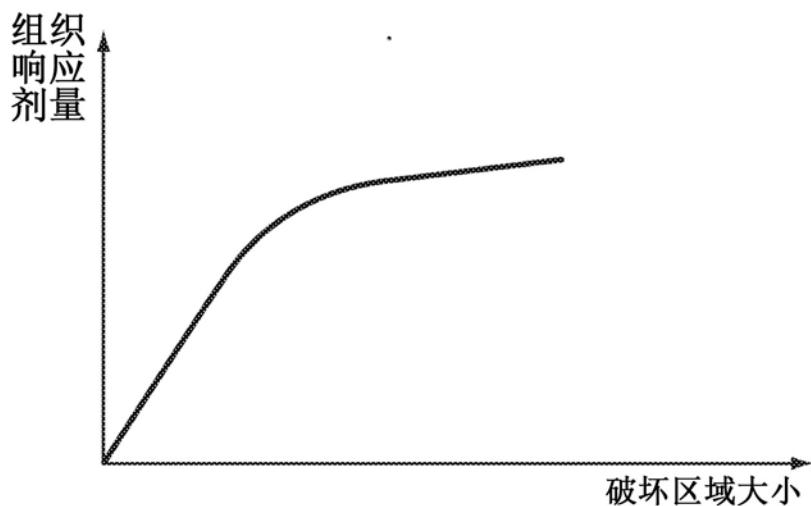


图 5B

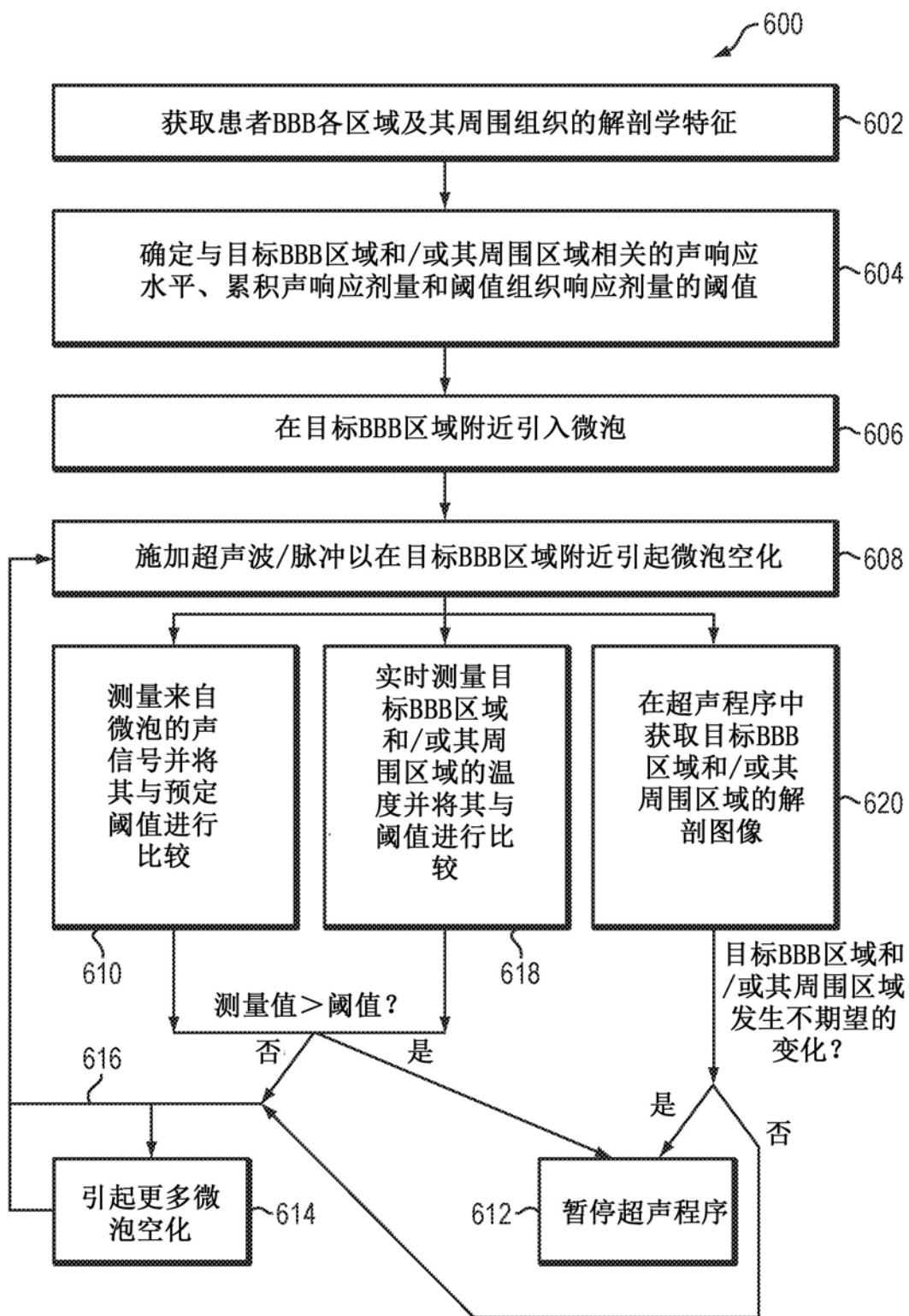


图6