(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103002950 A
(43)申请公布日 2013.03.27

(21)申请号 201180010409.6

(22)申请日 2011.02.22

(30)优先权数据
PCT/2010/052206 2010.02.22 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2012.08.21

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2011/052611 2011.02.22

(87)PCT申请的公布数据
WO2011/101492 EN 2011.08.25

(71)申请人 皮埃尔与玛丽·居里－巴黎第六大学
地址 法国巴黎
申请人 公共救济事业局－巴黎医院
卡瑟罗医院

(72)发明人 亚历山大·卡庞捷 希里尔·拉丰让－伊夫·沙普隆
迈克尔·肖恩·坎尼
凯文·贝卡里亚

(74)专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司 72003
代理人 聂慧荃 郑特强

(51)Int.Cl.
A61N 7/00(2006.01)
A61N 5/067(2006.01)
A61N 7/02(2006.01)

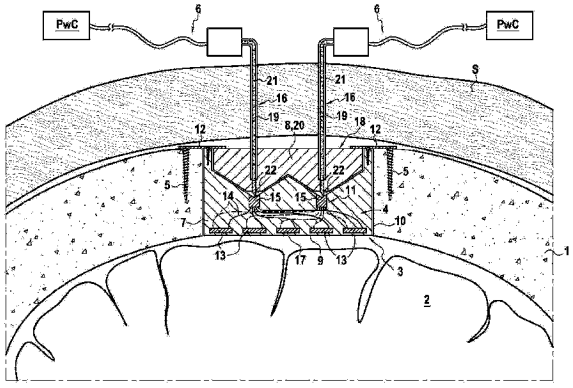
权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图 7 页

(54)发明名称

用于治疗脑部疾患的设备及其实施方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于治疗脑部疾患的设备，其包括至少一个由非铁磁性材料制成的可植入发生器(4)，可植入发生器包括壳体(7)、位于所述壳体内通过发射超声波诱导脑部疾患治疗的超声波发生治疗装置(11)以及将可植入壳体紧固到颅骨的装置。该设备还包括向可植入发生器的治疗装置供电并设定和控制其工作参数的功率控制器(PwC)，和用以将功率控制器与可植入发生器的治疗装置连接的连接装置(6)。本发明还公开了利用这种设备治疗脑部疾患的方法。



CN 103002950 A

1. 用于治疗脑部疾患的设备，具体地用于治疗脑瘤，其特征在于，所述设备包括至少一个 MRI 相容的可植入发生器（2）；所述至少一个 MRI 相容的可植入发生器由非铁磁性材料制成，用于植入患者的颅骨（1）中钻出的钻孔（3）内，所述可植入发生器（4）包括：

壳体（7），至少具有由周边壁（10）连接在一起的上壁（8）和下壁（9）；

超声波发生治疗装置（11），位于所述壳体（7）内，用以通过经由所述下壁（9）进入脑部（2）内的超声波的发射来诱导脑部疾患的治疗；以及

用于将所述可植入壳体紧固到颅骨内的装置（5、12、12'）；

所述设备还包括：

功率控制器（PwC），用以向所述可植入发生器（4）的治疗装置（11）供电，并设定和控制所述治疗装置的工作参数；以及

连接装置（6），用以将所述功率控制器与所述可植入发生器的治疗装置连接。

2. 根据权利要求 1 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述功率控制器（PwC）适用于使所述治疗装置（11）发射超声波，其中，发射频率介于 200kHz 与 10MHz 之间，优选为 1MHz。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述治疗装置（11）包括至少一个超声波换能器（13、17）。

4. 根据权利要求 1 至 3 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述至少一个超声波换能器（13、17）包括在压电复合元件、压电陶瓷元件、C-MUT 元件或者聚偏氟乙烯（PVDF）元件构成的组中选择的元件。

5. 根据权利要求 1 至 4 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述设备包括：波束操纵元件，用以在脑部中将超声波的传播引导到目标区域或位置。

6. 根据权利要求 5 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述波束操纵元件包括在所述功率控制器（PwC）和 / 或所述治疗装置（11）中实施的相位差引发电子部件。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述波束操纵元件集成到或合并到所述治疗装置（11）的所述超声波换能器（13、17）。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述治疗装置（11）包括至少一个发光体，例如至少一个激光电致发光二极管。

9. 根据权利要求 1 至 8 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述壳体（7）的下壁（9）是超声波和 / 或光波能够穿透的。

10. 根据权利要求 1 至 9 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述可植入壳体的下壁（9）包括或限定有用于被发射到脑部内的超声波的至少一个透镜组件（23）。

11. 根据权利要求 10 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述至少一个透镜组件（23）有利地能够绕所述壳体的纵轴（X-X'）移位，以允许超声波和 / 或光波的焦距调整到脑部（2）内。

12. 根据权利要求 1 至 11 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述壳体的下壁（9）包括覆盖有可变厚度的软材料（24）的外表面，用以提供与脑部（2）或颅骨中的脑硬膜连续的接触界面以使超声波传播到脑部内。

13. 根据权利要求 1 至 12 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述设备还包括用于接收和分析被脑部（2）反射的超声波的检测元件。

14. 根据权利要求 13 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述检测元件包括连接到所述功率控制器（PwC）、用于处理源自被反射超声波的电信号的超声波换能器（17）。

15. 根据权利要求 1 至 14 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述可植入发生器（4）包括连接插头（15）；所述连接插头用以容置所述连接装置（6），并确保所述功率控制器（PwC）与所述治疗装置（11）之间的连接。

16. 根据权利要求 15 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述连接插头（15）是被保持在所述可植入发生器（4）的壳体（7）的上壁（8）内的经皮插头，并包括防止与患者的皮肤接触的隔离涂层。

17. 根据权利要求 16 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述连接装置（6）包括适合用于穿过患者皮肤插入所述连接插头（15）内的经皮针（19）；所述经皮针除了其用于通过所述连接插头接触所述治疗装置连接器的尖端（22）之外，涂有隔离材料。

18. 根据权利要求 1 至 17 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述功率控制器（PwC）和所述连接装置实施于所述壳体（7）内，而且所述功率控制器包括无线可编程装置。

19. 根据权利要求 18 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述无线可编程装置包括超声波通信装置。

20. 根据权利要求 18 或 19 所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述设备包括用于编程并设定所述无线可编程装置的经皮肤的无线远程控制器。

21. 根据权利要求 1 至 20 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，其还包括控制并设定所述治疗装置（11）的多路装置。

22. 根据权利要求 1 至 21 中任一项所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述功率控制器（PwC）被实施于电子卡或集成电路上。

23. 根据权利要求 1 至 22 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述壳体（7）由隔离材料制成。

24. 根据权利要求 1 至 23 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述紧固装置包括在所述壳体的上壁的边缘形成的薄片（12），所述薄片包括用于接纳固定螺钉（5）的螺纹孔。

25. 根据权利要求 1 至 24 之一所述的用于治疗脑部疾患的设备，其特征在于，所述紧固装置包括所述壳体的周边壁的外表面上的螺旋螺纹（12'），所述螺旋螺纹用于使所述壳体被手动拧入颅骨中的钻孔内。

26. 一种用于治疗脑部疾患的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

在患者的颅骨（1）内钻出至少一个钻孔（3）；

将根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的治疗脑部疾患的设备的可植入发生器（4）植入所述至少一个钻孔内；

手术封闭皮肤并使其愈合；

当需要治疗操作时，启动所述设备的所述可植入发生器（4）和所述功率控制器（PwC）；

向所述发生器供电，以启动所述发生器的治疗装置（11）并引起超声波发射到脑部（2）内；

在预定时间段期间，通过使超声波发射到脑部内，来治疗位于所述可植入发生器之下的脑部区域；以及

当完成治疗时停止所述治疗装置。

27. 根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，在超声波发射到脑部内之前和 / 或期间，至少一种造影剂被注射到患者的血液内。

28. 根据权利要求 26 或 27 所述的方法，其特征在于，所述可植入发生器的治疗装置包括发光装置，而且聚焦或非聚焦的光波与超声波一起被发射到脑部中以治疗脑部疾患。

29. 根据权利要求 26 至 28 中任一项所述的方法，其特征在于，其还包括在脑部中发射超声波之前或期间，将药物静脉注射到患者的血液中的步骤，所述药物包括涂有超声波敏感释放剂 / 运载剂的治疗剂，并且随后一旦药物治疗已在患者的血液中扩散，在脑部中将由所述可植入发生器传输的超声波发射到脑部内，以将治疗剂仅仅释放到待治疗的脑部区域内。

30. 根据权利要求 27 或 29 中任一项所述的方法，其特征在于，借助用于治疗脑部疾患的所述设备的功率控制器，超声波的发射和造影剂和 / 或药物的注射被监控并同步。

31. 根据权利要求 26 至 30 中任一项所述的方法，其特征在于，超声波发射引起例如像纳米颗粒或脂质体之类的超声波敏感释放剂 / 运载剂的局部释放。

32. 根据权利要求 27 至 31 中任一项所述的方法，其特征在于，患者体内注射的所述造影剂和 / 或药物是 MRI 可见的，并且在超声波发射治疗期间，所述造影剂和 / 或药物在脑部内的释放通过 MRI 而被监控。

33. 根据权利要求 29 至 32 中任一项所述的方法，其特征在于，通过超声波发射来实现下面的大脑组织的确定的或可逆的声孔效应，以增大药物输入量。

34. 根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，通过由超声波发射实现的机械剪应力、声孔效应或高温改变电生理性脑部活动。

35. 根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，病理性反常分子沉积的局部声波破坏或分解通过超声波发射来实现。

36. 根据权利要求 26 至 35 中任一项所述的方法，其特征在于，患者的颅骨中穿透的所述钻孔的轴线指向脑部中待治疗的肿瘤。

37. 根据权利要求 26 至 36 中任一项所述的方法，其特征在于，在患者的颅骨中钻出几个钻孔，每个钻孔容置一可植入发生器，所述孔和所述发生器以相对于待治疗的脑部区域的特定方式被定位。

38. 根据权利要求 26 至 37 中任一项所述的方法，其特征在于，所述钻孔和所述可植入发生器的定位是通过立体定向手术进行的。

39. 根据权利要求 26 至 38 中任一项所述的方法，其特征在于，通过使用现有的开颅术钻孔，在常规肿瘤减积开颅神经外科手术的后期进行所述可植入发生器的定位。

用于治疗脑部疾患的设备及其实施方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗像脑瘤这样的脑部疾患以及脑部疾病和像阿尔茨海默氏症或帕金森症这样的脑功能障碍的设备和方法。

背景技术

[0002] 在过去的数十年中，对脑处理和脑部疾病的学术和临床认识与理解已经极大地改进，所以对这些病的内科和外科治疗也已得到极大改进。神经调节技术领域是特别发达的一个脑内科领域，该技术在于使脑部区域受到类似于电流或磁场这样的物理刺激以治疗神经障碍。在神经调节技术中，公知的并在文献中作为例证的有借助电探针的 DBS（其代表“脑深部刺激”）、TES（其代表“经颅电刺激”）和 TMS（代表“经颅磁刺激”）。

[0003] 近来，WO 2006/092061A1 已经提出多种可植入装置，其用以通过几种物理刺激（皮层上机械冲击、脑深部电刺激、药物灌注、神经功能缺损的康复）对神经功能造成持久改变。WO 2009/067323A1 还建议了用于生成颅 / 脑界面的装置，该装置（可植入到颅骨内）是完全无源的窗口或通道，可供外部物质手段（电离子流、射频…）透过以便神经调节运动障碍或癫痫病的脑部活动。

[0004] 在脑癌治疗领域，这种神经调节技术无效。对这种病理而言，所应用的治疗仍然与其他种类的癌症所应用的治疗相同，即在不会造成脑部的不可逆的或致命的损伤的可行条件下进行化疗和 / 或外科手术切除肿瘤。

[0005] 脑外科手术治疗要求对患者的颅骨进行开放性外科操作（open surgical procedure）。这种开放性外科操作包括开颅术（craniotomy），其包括执行骨窗开颅（bone flap）。

[0006] 为了这么做，外科医生首先通过穿出几个钻孔（burr hole）在颅骨中执行环锯术，其次分开下面的硬脑膜。此后，外科医生就从一个钻孔到另一个地使用锯来执行开颅术。每个钻孔的直径通常为 10mm 到 12mm。每个钻孔的碎裂的骨头碎片被保留，并在手术结束时被用来填充骨缺损处，这些骨缺损会经历不良的长期的骨化过程。在手术过程结束时，骨窗或是通过经颅缝合或是通过微型钛板而被重新定位或固定。骨缺损区域用合成共聚物或用手术前期钻钻孔获得的骨粉来填充。

[0007] 这些开颅术过程对患者而言是沉重的负担，并会在颅骨中留下不可逆的伤口。

[0008] 超级锁孔手术（ultra keyhole surgical）不需要执行骨窗开颅，而仅仅是执行钻孔。在立体定向活组织检查的情况下，这种钻孔可以非常小（直径 4mm），但为了进行局部肿瘤切除，可能需要较大（直径在 8mm 到 12mm）的钻孔以进行内窥镜手术。

[0009] 至于化疗，这类治疗包括使患者服用非常活性的药物。不幸的是，这些药物对肿瘤并不是特别有效，而且它们还对患者的整个身体有相当大的副作用，伴有类似于恶心、头发脱落等非常难受的副作用。

[0010] 如今一些年来，高强超声波已经通过其热凝固组织的能力（高强超声波）而显示出是一种治疗肿瘤的相关物理手段。然而，在脑部中，这种超声波治疗到目前为止因颅骨的吸

收和衍射超声波的屏障功能而无效。

发明内容

[0011] 本发明的目的是提供一种用于脑瘤和其他脑功能障碍的新治疗方式。

[0012] 本发明具体的目的在于，提供一种用于治疗脑瘤和 / 或功能障碍的较少损伤的方法。

[0013] 本发明的另一目的是，还致力于提供一种用于脑瘤和脑功能障碍的治疗方式，其能够精确地在脑内的肿瘤位置生效，而对剩余的脑部或患者的身体没有副作用或仅有有限的副作用。

[0014] 根据第一方案，本发明提供一种用于治疗脑部疾患、具体地用于治疗脑瘤的设备，其特征在于，该设备包括至少一个 MRI 相容的且由非铁磁性材料制成的可植入发生器，该可植入发生器用于植入到患者的颅骨中钻出的钻孔内，所述可植入发生器包括 ：

[0015] 壳体，其至少具有通过周边壁连接在一起的上壁和下壁 ；

[0016] 超声波发生治疗装置，其位于所述壳体内，用以通过经由壳体的下

[0017] 壁进入脑部内的超声波的发射来诱导脑部疾患的治疗，以及

[0018] 用于将可植入壳体紧固到颅骨内的装置。

[0019] 所述设备还包括 ：

[0020] 功率控制器，用以向可植入发生器的治疗装置供电，并设定和控制该治疗装置的工作参数 ；

[0021] 连接装置，用以将功率控制器与可植入发生器的治疗装置连接。

[0022] 根据本发明的设备致力于通过以本发明的设备的治疗装置直接向脑部内发射超声波来治疗脑部疾病和脑功能障碍。以治疗装置发射的超声波处于选定频率，并能够集中在脑部的特定区域，以有针对性地并局部地治疗该区域。

[0023] 有利地，可植入发射器被设计成 MRI 相容的，即由非铁磁性材料制成，以保证 MRI 的相容性并防止 MRI 信号的假象（artefact）和衍射。优选地，所述可植入发射器由隔离聚合物材料制成。

[0024] 根据本发明，功率控制器为治疗装置适用于发射超声波，其中，发射频率介于 200kHz 与 10MHz 之间，优选为 1MHz。

[0025] 为了将超声波发射到脑部之内，治疗装置包括至少一个超声波换能器。优选地，治疗装置包括至少一个高效超声波换能器，例如高强度聚焦超声（HIFU）超声波换能器。

[0026] 根据本发明的设备的其他特征，至少一个超声波换能器包括在压电复合元件、压电瓷元件、电容超声波元件（C-MUT 元件）或者聚偏氟乙烯元件组成的组中选择的元件。

[0027] 在另一实施例中，本发明的设备还包括用以在脑部中将超声波的传播引导到目标区域或位置的波束操纵元件。对于本发明的设备的可植入发生器而言，被发射的超声波的这种波束操纵证明特别有利于从单一一个钻孔位置瞄准不同的脑部区域。

[0028] 优选地，波束操纵元件包括在功率控制器和 / 或治疗装置中实施的相位差引发电子部件，这些相位差引发电子部件优选集成到或合并到治疗装置的超声波换能器。这种相位差引发部件可例如包括滤波器、电容器和它们的组合。

[0029] 在本发明的设备的可选实施例中，优选除了所述换能器之外，治疗装置还包括至

少一个发光体，例如至少一个电致发光二极管。

[0030] 本发明的设备被设计为借助将超声波和 / 或光发射到需要治疗的脑部区域内来治疗脑部疾患。为了使超声波和 / 或光易于发射并扩散到脑部之内，设备的可植入壳体的下壁有利地是超声波和光能够穿透的。

[0031] 优选地，可植入壳体的下壁还包括或限定有至少一个用于使被发射到脑部内的超声波聚焦或散焦的透镜组件。

[0032] 同样优选地，至少一个透镜组件有利地可绕壳体的纵轴移位，以允许超声波和 / 或光波的焦距调整到脑部内。

[0033] 在本发明的设备的另一实施例中，壳体的下壁包括外表面，该外表面覆盖有可变厚度的软材料，用以提供与脑部或颅骨的脑硬膜连续的接触界面以使超声波传播到脑部之内。

[0034] 在一个有利实施例中，本发明的设备还包括用于接收并分析被脑部反射、或者更明确地被脑部血液中扩散的造影剂反射的超声波（也被称为反向散射波）的检测元件。这种检测元件优选包括超声波换能器，该超声波换能器明确地专用于接收并处理反射波，或者治疗装置的发射超声波换能器被设定在接收模式下。在两种情况下，超声波元件均直接连接到功率控制器，以处理源自反射波的电信号。

[0035] 根据本发明的设备的其他特性，所述可植入发生器包括连接插头；连接插头用以容置连接装置，并确保功率控制器与治疗装置之间的连接。

[0036] 在本发明的有利实施例中，连接插头是被保持在可植入发生器的壳体的上壁内的经皮插头（transdermic plug），并包括防止与患者的皮肤接触的隔离涂层。

[0037] 优选地，连接装置包括适合用于穿过患者皮肤插入连接插头内的经皮针（transdermic needle）；所述经皮针除了其用于通过连接插头接触治疗装置连接器的尖端之外，涂有隔离材料。

[0038] 使用经皮针作为功率控制器与可植入发生器之间的电连接件，避免了本发明的设备的 MRI 不相容问题。被植入的患者在治疗期间或治疗之后，能够容易地断开与功率控制器的连接，以接着进行 MRI 试验。

[0039] 根据本发明的可选实施例，所述功率控制器和所述连接装置实施到所述壳体内，所述功率控制器包括无线可编程装置，例如射频通信装置，或优选包括超声波通信装置。

[0040] 在 MRI 采集期间，使用超声波通信装置证明特别有利于设定并监控治疗装置。

[0041] 因此，所述设备还有利地包括用于编程并设定所述无线可编程装置的经皮肤的（transcutaneous）无线远程控制器，所述远程控制器实现适当的无线可编程装置，例如射频（RF）装置或优选的超声波装置。

[0042] 在本发明的另一实施例中，所述设备包括用于控制并设定治疗装置的多路装置。所述多路装置包括：至少第一多路计算器，其嵌入所述功率控制器内；至少一个通信总线，其用于所述功率控制器与治疗装置之间的数字信号传输；以及至少第二多路计算器，其嵌入所述治疗装置内，用以从功率控制器接收数字信号，并将数字信号转换成可由治疗装置使用的模拟信号。

[0043] 在本发明的设备的又一变型实施例中，本发明的设备被小型化，而且功率控制器优选实施于电子卡（electronic card）或集成电路上。在该小型化实施例中，功率控制器

插入容置治疗装置的壳体内，并连接到该治疗装置以命令该治疗装置。

[0044] 因此，功率控制器和治疗装置的供电或者由连接到连接插头的体外的发电机来提供，或者可选地由植入胸廓区域中的皮下电池来提供(类似于在心脏手术中通常实行的那样)。这个电池可有利地由超声波通信装置(超声波通信装置可被用作无线通信装置)来充电。

[0045] 在这种小型化的实施例中，也可利用适当的例如嵌入接纳功率控制器的电子卡上的小型化数字计算器和通信总线，来为功率控制器和治疗装置设置多路通信。因此能够利用外部的发射器、计算机或类似装置，通过射频调制来执行多路控制。

[0046] 作为本发明的补充特征，壳体的紧固装置优选包括在所述壳体的上壁的边缘形成的薄片，这些薄片包括用于接纳固定螺钉的螺纹孔。

[0047] 在可选实施例中，所述紧固装置优选包括壳体的周边壁的外表面上的螺旋螺纹，以使所述壳体能够被手动拧入颅骨中的钻孔内。

[0048] 根据第二方案，本发明还涉及一种用于治疗脑部疾患的方法，其特征在于，包括以下步骤：

[0049] 在患者的颅骨内钻出至少一个钻孔；

[0050] 将上述设备的可植入发生器植入所述至少一个钻孔内；

[0051] 手术封闭皮肤并使其愈合；

[0052] 当需要治疗操作时，启动被植入设备的可植入发生器和功率控制器；

[0053] 向所述发生器供电，以启动所述发生器的治疗装置并引起超声波发射到脑部内；

[0054] 在预定时间段期间，通过使超声波发射到脑部内，来治疗位于可植入发生器之下的脑部区域；以及

[0055] 当完成治疗时停止治疗装置。

[0056] 本发明的方法可在传统神经外科手术结束时进行。可植入发射器被引入患者的颅骨中钻出的钻孔内，或者在需要时，被引入正好在患者的皮肤封闭前为开颅术操作而钻出的孔内。这种发射器发射例如超声波之类的物理波来治疗脑部，且特别是治疗之前被外科医生操作的脑部区域，以治疗脑病例如脑瘤。

[0057] 然而，肿瘤的治疗不是本发明的设备和方法的仅有的应用。实际上，超声波技术提供了频谱非常宽的医学应用，这些医学应用可与本发明的方法一起执行或交替地执行。这些补充应用包含：

[0058] 测量颅内生理参数，例如颅内血压、温度、组织弹性……；

[0059] 回波描记成像(标准方式成像、多普勒成像、切变模式成像)；

[0060] 电生理性的激活或抑制；

[0061] 用于增强血液血管化(vascularization)的高温和增强的渗透保持效果；

[0062] 通过超声波敏感造影剂的超声波激活打开血脑屏障(haematoencephalic barrier)；

[0063] 通过强烈和集中的高温实现的细胞的热坏死；

[0064] 通过低频超声波发射实现的肿瘤破碎；以及

[0065] 利用本发明的方法同时注射造影剂的任何上述应用的组合。

[0066] 本发明可按照热破坏的方式使用，特别是用于肿瘤治疗，但也在较低能量下使用，

以在脑功能障碍病的情况下用以调节大脑活动。

[0067] 根据本发明的方法，在脑部中发射的超声波可是发射到脑部的聚焦或非聚焦超声波，用以治疗脑部疾患。

[0068] 在本发明的方法中，超声波的发射证明对治疗肿瘤特别有效，这构成所述方法的第一重要应用。所述发生器及其治疗装置被植入患者的颅骨内，在脑部中发射的超声波既不被颅骨壁吸收，也不被或衍射颅骨壁。当本发明的设备的发生器插入颅骨中之后，容置治疗装置的下壁直接面对脑部。因此，由根据本发明的发明方法的所述治疗装置所发射的超声波直接通过脑部被引导并扩散，从而进行直接治疗。

[0069] 关于本发明的方法之前提出的本发明的第一实施例，还包括在超声波发射之前或发射期间，在患者的血液中注射至少一种造影剂，以触发和 / 或加强被治疗脑部的血脑屏障的打开。

[0070] 根据本发明的另一有利特性，该方法还包括在脑部中发射超声波之前或期间，在患者的血液中静脉注射（intravenously inject）药物的步骤，所述药物包括涂有超声波敏感释放剂或运载剂的治疗剂；并且随后一旦药物治疗在患者的血液中扩散，就在脑部内发射由可植入发生器传输的超声波，从而将治疗剂仅仅释放到待治疗的脑部区域内。

[0071] 在肿瘤破损的情况下，通常在手术后以例如 Temodal（注册商标）或 Avastin（注册商标）的药物进行静脉内全身性化疗（intravenous systemic chemotherapy）。这些药物具有全身不良结果。

[0072] 代替在整个机体中静脉注射地使用那些药物，本发明的方法提出以超声波敏感释放剂来涂覆这种药物，使得药物能够仅在进入超声波场发射时释放。这意味着，活性药物仅在待治疗的脑部区域释放，并且不影响剩余机体。

[0073] 所注射的药物优选是 MRI 可见的，使得药物在根据本发明的方法执行的超声波发射治疗期间或之后在脑部内的释放能够通过 MRI 而被监控。

[0074] 本发明的方法将超声波发射与超声波敏感药物释放剂或运载剂（即纳米颗粒）结合使用，这可预见是在脑部疾患治疗领域中的一次真正突破，因为其首次允许减少通常药物化疗治疗的不足和副作用。实际上，超声波发射会引起涂覆有或添加有超声波敏感释放剂（例如像纳米颗粒或脂质体之类）的药物的局部释放（loco regional release）。

[0075] 根据本发明的方法，超声波的发射和造影剂和 / 或药物的注射还可有利地借助本发明的设备的功率控制器而被监控和同步。由于这种监控和同步，例如在 MRI 采集条件下，能够有效地控制一种或多种药物和超声波二者向脑部内待治疗的区域的传递，以便在最短的可能时间内准确地对准正确的脑部区域，由此确保治疗的效率并且保护外周组织。

[0076] 此外，根据本发明在脑部内直接实施超声波，可使下面的大脑组织产生确定的或可逆的声孔效应（sonoporation），以增大药物输入量。

[0077] 本发明的方法的另一优点与通过机械剪应力可改变电生理性脑部活动（electrophysiological brain activity）有关，由此可通过发射超声波来治疗特殊的脑功能障碍或疾病。例如，可通过根据本发明的方法的超声波发射来实现病理性反常分子沉积（pathological abnormal molecular deposit）的局部声波破坏（sono destruction）或分解，以治疗阿尔茨海默氏症患者。

[0078] 作为本发明的方法的补充手段，可植入发生器可包括发光装置，而且聚焦和非聚

焦的光波可在脑部中与超声波一起被传输，用于治疗脑部疾患。使用光作为治疗刺激以解决一些特别的不能排他性地通过超声波来治疗的脑部疾病或创伤可以是有利的。

[0079] 在本发明的方法的实际方式上，患者的颅骨中钻出的钻孔的轴线优选地指向脑部中待治疗的区域。

[0080] 本发明的方法还设想在患者的颅骨中钻出多个钻孔，每个钻孔容置一个可植入发生器，所述孔和发生器以相对于待治疗的脑部区域的特定方式、例如同心方式被定位。这因此有助于围绕待治疗区域集中所有的治疗效应，从而使治疗的效率更好而且更迅速。

[0081] 优选地，在本发明的方法中，例如在常规肿瘤活组织检查过程结束时，利用现有的开颅钻孔，钻孔和可植入发生器的定位通过立体定向手术（stereotaxy）来执行。

附图说明

[0082] 以下将参照附图进一步详细描述本发明的设备和方法，附图示出本发明的设备的优选实施例。

[0083] 在图中：

[0084] 图 1 示出本发明的设备的第一实施例；

[0085] 图 2 示出本发明的设备的第二实施例；

[0086] 图 3 示出本发明的设备的第三实施例；

[0087] 图 4 示出本发明的设备的第四实施例；

[0088] 图 5 示出本发明的设备的第五实施例；

[0089] 图 6 示意性地示出根据本发明的方法的患者的被监控且被同步的脑部区域的治疗顺序；

[0090] 图 7 示出利用图 1 的设备和根据本发明的方法治疗后的兔子的脑部。

具体实施方式

[0091] 附图 1 是人的颅骨 1 的截面图，颅骨 1 覆盖脑 2，并且钻孔 3 已经钻入颅骨以进行常规的开颅术。

[0092] 钻孔 3 接纳可植入发生器 4，可植入发生器 4 借助骨螺钉 5 被紧固到颅骨 1。可植入发生器 4 是用于治疗脑部疾患的设备的一部分，该设备还包括：外部的功率控制器 PwC，用以向可植入发生器 4 供电和提供指令信号并设定可植入发生器的工作参数；以及连接装置 6，用以将功率控制器 PwC 与可植入发生器 4 连接。

[0093] 可植入发生器 4 形成有壳体 7，壳体 7 由例如塑料之类的 MRI 相容非铁磁性材料和生物相容性材料制成，优选呈圆柱形。所述壳体 7 包括上壁 8 和下壁 9，上壁 8 和下壁 9 由圆形的周边壁 10 连接。

[0094] 圆柱形的壳体 7 容置治疗装置 11，治疗装置 11 被设计用于通过壳体 7 的下壁 9 将物理波直接发射至脑 2 内，以诱导脑部疾患的治疗。壳体 7 有利地包括用于可植入发生器 4 的紧固装置。

[0095] 在图 1 所示的实施例中，紧固装置可由周边的薄片 12 构成；这些薄片具有用于接纳骨螺钉 5 的孔，以将可植入发生器 4 固定到颅骨 1。

[0096] 在图 2 所示的变型实施例中，紧固装置可由周边的螺旋外螺纹 12' 构成，该螺旋外

螺纹形成于壳体 7 的周边壁 10 的外表面上。在该实施例中，可植入发生器 4 能够有利地由外科医生手动拧入钻孔 3 内。

[0097] 虽然图 2 示出本发明的设备的实施例的紧固装置由螺旋外螺纹 12' 构成，但是应理解这种紧固装置不限于图 2 所示的实施例，而是也可与图 1 和图 3 至图 5 所示的设备 1 的实施例完全一样地实施，图 1 和图 3 至图 5 均示出接纳螺钉 5 的周边薄片 12 形式的紧固装置。

[0098] 本发明一个非常重要的特性是，所述可植入发生器 4 全部由非铁磁性材料制成，以确保 MRI 相容性并防止 MRI 信号的假象和衍射。

[0099] 位于壳体 7 中的治疗装置 11 包括用于在可植入发生器 4 已经被置于颅骨 1 中的钻孔 3 内时，发射穿过壳体的下壁 9 进入脑内的高强物理波的装置。

[0100] 如图 1 至图 5 所示，治疗装置 11 优选由超声波发生器构成；该超声波发生器包括至少一个、且优选包括多个治疗超声波换能器 13，治疗超声波换能器 13 应用到可植入发生器 4 的壳体的下壁 9 的内面上，所述治疗超声波换能器 13 通过电线 14 连接到连接插头 15，连接插头 15 固定到壳体 7 的上壁 8，并且功率控制器 PwC 的供电连接器 16 能够装配到连接插头 15 内。

[0101] 根据本发明，治疗超声波换能器 13 优选在由压电复合元件、压电陶瓷元件、C-MUT 元件、或 PVDF 元件构成的组中选择。这些压电部件在医疗领域中被普遍用于实现超声波换能器。

[0102] 治疗超声波换能器 13 和功率控制器 PwC 被构造成，允许 HIFU（高强聚焦超声波）技术用于治疗脑部疾患，且例如用于治疗脑瘤。这种 HIFU 技术为治疗脑部疾患提供了如同治疗位于身体内的其他肿瘤那样的相同的优点，即借助超声波的焦点周围有限的热扩散，对肿瘤组织进行快速且精确的热治疗和 / 或去除。

[0103] 根据本发明，功率控制器 PwC 适用于设定治疗超声波换能器 13 的发射频率 / 发射波长并操纵这种发射。发射频率例如可设定为从 1kHz 到 1THz。优选地，功率控制器 PwC 设定成使治疗装置的治疗换能器 13 得以发射介于 200kHz 与 10MHz 之间频率的超声波，并优选发射约 1MHz 频率的超声波，这对应于包括 7.5μm 与 150nm 之间波长的发射波长。

[0104] 优选地，本发明的设备 1 还包括波束操纵元件，用以在脑部 2 内将由治疗超声波换能器 13 发射的超声波的传播引导到目标区域或位置。

[0105] 这种波束操纵元件包括相位差引发电子部件，所述相位差引发电子部件在功率控制器 PwC 和 / 或治疗装置 11 中实施。为使设备 1 且尤其是使其治疗装置 11 具有更好的紧凑性，相位差引发部件集成或合并到治疗超声波换能器 13，并因此未在附图中示出。这种相位差引发部件例如可包括滤波器、电容器和它们的组合。

[0106] 除治疗超声波换能器 13 之外，超声波发生器可有利地包括至少一个成像超声波换能器 17，该成像超声波换能器被设计用于脑 3 的回声成像；所述成像换能器 17 连接到功率控制器 PwC，并在与治疗超声波换能器 13 不同的频率工作，以在功率控制器 PwC 中实施的或连接到功率控制器 PwC 的监控器上产生回声成像。

[0107] 本发明的可植入发生器 4 的治疗超声波换能器 13 和成像超声波换能器 17 并非一定是平面的，而是它们能够被弯曲，以便容易地将它们所发射的超声波聚焦到待治疗或待成像的脑部区域上。优选地，治疗换能器 13 被定位成，使得这些治疗换能器的焦轴全部交

汇到一个相同的焦点，该焦点位于成像换能器 17 的成像平面内。

[0108] 因此，借助本发明的设备能够通过发射超声波来治疗脑部疾患，而在同时对正在在被治疗的脑部区域形成回声成像，例如用以监控由治疗超声波换能器 13 发射的治疗超声波的正确聚焦。

[0109] 在图 2 所示的本发明的设备 1 的实施例中，可植入壳体的下壁包括或限定有至少一个透镜组件 23，透镜组件 23 用于聚焦或散焦被发射到脑部内的超声波。

[0110] 所述透镜组件有利地安装到容置治疗装置的壳体的周边壁的内表面上，并能够绕壳体的纵轴 X-X' 移位。在该构造中，治疗超声波换能器 13 的超声波的焦距可变化，以精确地瞄准患者的脑部的特定区域进行聚焦，并通过发射超声波进行治疗。

[0111] 壳体的下壁的外表面也可进一步覆盖有可变厚度的软材料 24，用以提供与脑部 2 或脑硬膜的连续界面以使超声波传播到脑内。这种软材料 24 有利地防止由治疗装置的治疗超声波换能器 13 和成像超声波换能器 17 所发射和 / 或接收的被发射和 / 或被反射的超声波的衍射或耗散。

[0112] 超声波换能器 13、17 通过电线 14 连接到超声波发生器的连接插头 15。这些连接插头 15 位于可植入壳体 7 内，并适用于容置来自功率控制器 PwC 的连接杆 16 以向超声波换能器 13、17 供电。

[0113] 根据本发明，连接插头 15 优选为被保持于可植入发生器 4 的壳体 7 的上壁 8 内的经皮插头，并包括防止与患者皮肤接触的隔离涂层 18。另外，连接杆 16 是经皮针 19。这些针适合在使连接插头 15 插入可植入发生器 4 内之前，穿透患者的皮肤和可植入壳体的上壁 8。壳体 7 的上壁 8 优选由可隐藏隔离材料 20 制成，例如由硅制造商 Dow Corning（道康宁）以商标Silastic®销售的材料。这种材料能够在从可植入发生器 4 收回针时容易地而且自动地重新密封。因此，上壁 8 在壳体 7 的治疗装置 11 与患者头部的生物液和组织之间形成密封垫。

[0114] 有利地，经皮针 19 涂有隔离材料，例如除了其尖端 22 之外的整个长度上的蜡或塑料，使得其处于连接插头 15 内的尖端能够建立电接触，以便向可植入发生器 4 供电而不会电伤患者的皮肤。如附图所示，连接插头 15 被保持在可植入发生器 4 的壳体 7 内，恰好在壳体的上壁 8 之下，上壁 8 由密封材料 18 的厚板或自密封薄膜构成。

[0115] 图 1 所示的本发明的实施例描绘了功率控制器 PwC 与可植入发生器 4 之间通过两个经皮针 19 的双极连接。然而，借助单个经皮针与次级接地的单极连接也是可能的。

[0116] 在图 3 所示的本发明的又一有利实施例中，治疗装置也可通过包括多路组件 25 的功率控制器 PwC 而被连接和命令。在该实施例中，所述多路组件因此优选包括至少第一多路计算器；第一多路计算器嵌入所述功率控制器 PwC 内，并通过至少一个通信总线 26 连接，以将命令信号的数字信号传输到可植入发生器 4 的治疗装置，该治疗装置包括第二多路计算器 27；第二多路计算器用以接收来自功率控制器 PwC 的数字信号，并将该数字信号转换成为能够被所述治疗装置使用的模拟信号以驱动超声波换能器。

[0117] 可选地，本发明还设想了图 4 所示的变型实施例，其中，功率控制器 PwC 和连接装置 6 不与可植入发生器 4 分离，而是直接实施于接纳所述发生器的壳体 7 内。为实现此设计，功率控制器 PwC 因此有利地包括无线可编程装置 28，并且还优选地实施到电子卡 29 上、或以包括所述无线通信装置在内的集成电路上的形式实施，所述无线通信装置由例如操作

员、外科医生、医生或护士来远程控制；操作员、外科医生、医生或护士利用外部远程控制器30或计算机来设定可植入发生器的工作参数，以例如基于射频或者优选地通过超声波通信装置，借助经皮肤的远程控制器来执行对患者脑部的治疗。

[0118] 实际上，用于设定并操纵本发明的设备的功率控制器和治疗装置的超声波通信装置应优选为，超声波通信装置完全地与MRI相容。由此可以设计嵌入功率控制器PwC和治疗装置二者的可植入发生器在MRI采集条件下的无线设定和编程，由此在实施常规基础上的治疗之前，在治疗装置的工作参数即超声波发射频率、功率、发射持续时间……等等的调整之后，直接评估本发明的设备对患者的脑部的作用和效果。

[0119] 因此在这种本发明的设备1的小型化实施例中，可通过连接到如图4所示的可植入发生器4的连接插头的体外的发电机31，或者可选地，通过植入胸廓区中的类似于心脏手术中通常携带的皮下电池(图中未示)，来为功率控制器PwC和治疗装置供电。在使用电池的情况下，所述电池可有利地由超声波通信装置(超声波通信装置能够被用作无线通信装置)充电。

[0120] 此外，如图5所示，也可利用适合的小型化数字计算器32、33和例如嵌入接纳功率控制器PwC的电子卡上的通信总线34，为功率控制器PwC和治疗装置设置多路通信。多路的控制因此可利用外部的发射器35、计算机或类似装置，通过射频调制来进行。

[0121] 应注意，在本详细描述中，根据包括位于可植入壳体中的治疗装置、并且包括用以将超声波发射到脑部内以执行脑部疾患治疗的超声波换能器的优选实施例，来描述本发明的设备。然而，所述设备也可包括与超声波换能器结合进行工作的其他有源元件，并且具体地包括例如借助位于可植入发生器内的电致发光激光二极管来发光的应用。

[0122] 此外，还应注意，本发明的设备的治疗装置也可不植入颅骨中，而是仅以植入皮下的方式来实施。然而，超声波的发射频率应因此被设定成低于200kHz，以允许穿透颅骨的屏障。

[0123] 如前所述的本发明的设备1的目的在于，提供一种补充常规的开颅术的用于治疗脑部疾患(特别是脑瘤)的方案。本发明的设备1供发射超声波之用，并可与光波发射结合，直接发射到患病的脑部区域中。

[0124] 因此，本发明提出了一种治疗这类脑部疾患的补充方法。

[0125] 本发明的方法主要在于正好在患者的皮肤闭合之前，在传统神经外科手术(开颅术去除主体或锁孔活组织检查)的后期，在患者的颅骨1中钻出的钻孔3内定位前述设备的至少一个可植入发生器。可选地，这也可在没有前述神经外科手术的情况下进行。在此情况下，在患者的颅骨1中直接钻出钻孔3，以有助于植入本发明的设备的发生器4。因此优选在通过脑立体定位术开钻之前，确定要在颅骨中钻出的钻孔3的精确位置。

[0126] 一旦可植入发生器4已被植入钻孔3中，就可通过骨螺钉5将可植入发生器在边缘处固定到颅骨1，其中，骨螺钉5被引入包括可植入发生器4的壳体7的周边薄片12中。

[0127] 然后，将脑颅的处于在钻孔3中被固定的可植入发生器4之上的皮肤缝合，并在任何进一步动作之前使其愈合。

[0128] 当患者头部的皮肤已经愈合时，可随后进行脑部疾患的治疗。为此目的，可植入发生器4借助经皮针19连接到功率控制器PwC，经皮针19穿过头部的皮肤被植入可植入发生器4的上壁8中和连接插头15中，可植入发生器以这种方式被供电。可植入发生器4中的

治疗装置 11 随后通过设备的功率控制器 PwC 而被启动，进行治疗的医生或行医者之前已经将功率控制器设定到特定治疗参数。一旦治疗装置 11 被启动，随后就会在患者的脑 2 内发射物理波，以治疗正位于患者的颅骨内的可植入发生器 4 之下的脑部区域。

[0129] 脑内物理波的发射持续预定的时间以完成治疗。一旦完成治疗，行医者只是从可植入发生器 4 和患者的头部拔出经皮针 19。

[0130] 本发明的治疗方法优选使用超声波作为在患者的脑内发射的物理波。因此，可植入发生器的治疗装置 11 优选包括能够在功率控制器的命令下发射聚焦或非聚焦超声波的超声波换能器。

[0131] 脑中发射的这种超声波，且特别是在脑中的患有例如肿瘤之类病理的已经由外科医生做过手术的区域中的发射的这种超声波，因为超声波处于颅骨 1 自身的厚度范围内，所以既不会被颅骨吸收，也不会被颅骨衍射。因此超声波的作用不受颅骨影响，患病脑部的被聚焦区域能够得到治疗，特别是在脑瘤的情况下，就像目前通过超声波治疗已经解决的任何其他器官病理一样，超声波具有相应的效果。

[0132] 因此本发明的方法允许局部去除组织，例如去除脑 2 中的肿瘤组织。本发明的方法还能够通过由超声波发射造成的机械剪应力、声孔效应、或高温来引起电生理性脑部活动的改变，或病理性反常分子沉积的局部声波破坏 / 分解。

[0133] 为了增强超声波治疗的穿透性和效率，根据本发明同样优选的是，在利用所述设备的治疗装置发射超声波之前或期间，在患者的血液中注射至少一种造影剂。这种造影剂的注射出乎意料地且有利地帮助和促进脑的血脑屏障打开，这增强超声波在脑部组织内的扩散。

[0134] 造影剂的注射还可与其他活性产品、例如纳米颗粒和 / 或对治疗脑部有效的药物的注射结合。

[0135] 在肿瘤损伤的情况下，常常在手术后进行静脉内全身性化疗。这种药物对患者有全身性的不良后果，并且因血脑屏障而具有不良的脑内生物处理能力（intracerebral biodisponibility）。

[0136] 为了减少这些不良效果，本发明的方法还包括在脑内发射超声波之前或期间，在患者的血液中进行药物的静脉注射的步骤，所述药物包括涂覆有超声波敏感释放剂 / 运载剂的治疗剂。通过这种方式，当借助可植入发生器 4 发出的超声波进入脑内而遇到已经在患者的血液中扩散的被涂覆治疗剂时，活性药物仅在有机体中释放，并且精确地仅在待治疗的脑部疾患所处的位置释放。这就是说，活性药物仅在肿瘤区中释放，而并不影响剩余的有机体。

[0137] 本发明的设备和方法有利地允许例如借助设备 1 的功率控制器 PwC 来监控并同步超声波的发射（还可监控并同步光波的发射）与进入患者血液内的造影剂和 / 药物的注射。一种组合治疗顺序的示例包括造影剂 A 和化疗药物 B 的注射，连同用以打开血脑屏障并增强药物在待治疗的脑部区域中的扩散的非聚焦的超声波发射，这种组合治疗顺序可根据图 6 示意性地示出的本发明的方法而被监控和同步。

[0138] 如图 6 所示，本发明的设备 1 的功率控制器 PwC 驱动用于在预设定频率（曲线 1）产生回声成像的短超声波发射 E1。然后在时刻 t1 通过功率控制器 PwC（曲线 2）触发造影剂 A 的注射。造影剂 A 的注射引起造影剂 A 扩散到被治疗患者的脑部血液内；在时刻 t2，由

功率控制器PwC通过接收在脑内反射的超声波因造影剂A的起泡或组分而产生的回波描记信号(echography signal,曲线3)来检测造影剂A。在发射时间段TE(曲线1)期间,这种回波描记信号的检测随后自动触发超声波的连续发射,以引起脑的血脑屏障打开并使超声波发射到治疗区域。在整个超声波发射时间段TE(曲线2)期间,造影剂A的注射被维持。因此,一旦在时刻t3终止超声波发射和造影剂A的注射,就由PwC(曲线4)命令进行化疗药物B的注射。这种监控和同步进一步增强了所治疗的脑部区域的超声波刺激与化疗药物组合的益处。

[0139] 此外,本发明的设备和方法在于,超声波发射还可应用于除肿瘤和癌症治疗之外的其他医疗用途,其还可应用于引发例如像纳米颗粒或脂质体之类的超声波敏感释放剂和运载剂的局部释放。仍然优选地,如果患者体内注射的药物是MRI可见的,则在本发明的设备的可植入发生器4连接到其功率控制器PwC之后,在根据本发明的方法的超声波发射治疗期间或之后,该药物在脑部内的释放可有利地通过MRI而被监控。借助本发明的设备和方法,可进行这种MRI监控,这是因为可植入发生器4不含任何铁磁性材料,而且被主要用作连接件的经皮针19涂有隔离材料。

[0140] 本发明的设备1和方法已经如下所述和参照图7所述,以动物对象进行了完全试验,从而证明了本发明的设备1和方法的可行性和效率。

[0141] 试验在利用Kétamine Imalgène®、Merial 1000mg/10ml和Xylazine Rompun®执行全身麻醉的条件下,在10只4kg的健康的新西兰兔身上进行。

[0142] 执行直径10mm钻孔的开颅术。在该钻孔中,包括单个元件(1.05MHz压电复合治疗装置原型)的可植入发生器被置于兔脑的脑硬膜上。

[0143] 然后,静脉注射(0.3cc)超声波造影剂(意大利博莱科(Bracco)公司生产的Sonovue®)。利用治疗装置以脉冲的方式进行超声波处理(sonication),其中,脉冲持续时间为25毫秒,90mV电压导致距可植入发生器15mm处的0.55MPa的组织声压。超声波处理持续时间为120秒,在注射超声波造影剂结束时开始,并在超声波处理之后静脉注射伊文思蓝(Evans bleu)(6.5cc,400mg)30分钟。

[0144] 在注射伊文思蓝之后280分钟使兔子死亡(54.7mg/100cc戊巴比妥20cc),然后提取脑部。

[0145] 进行肉眼切片,并在图7示出一个切片,图7中经过超声波处理的区域以平行线表示。

[0146] 注意到伊文思蓝在间质脑组织(interstitial brain tissue)中、精确地在已经经过超声波处理处的清晰扩散,这意味着在这个区域(图7上位于两条示出超声波发射带的附加线之间的暗灰组织色区域)中的血脑屏障已经被成功地打开。在脑部中没有接收到超声波发射的部分则没有伊文思蓝扩散。没有发生出血性充血(haemorrhagic suffusion)。

[0147] 这组试验清楚地证实了试验的原型即使借助小功率和非聚焦的超声波发射也能够在大区域上有效地打开血脑屏障。

[0148] 在骨厚度内植入原型(原型插入开颅术形成的钻孔中)是这种结果的关键条件,因为这解决了骨的超声波吸收的问题。

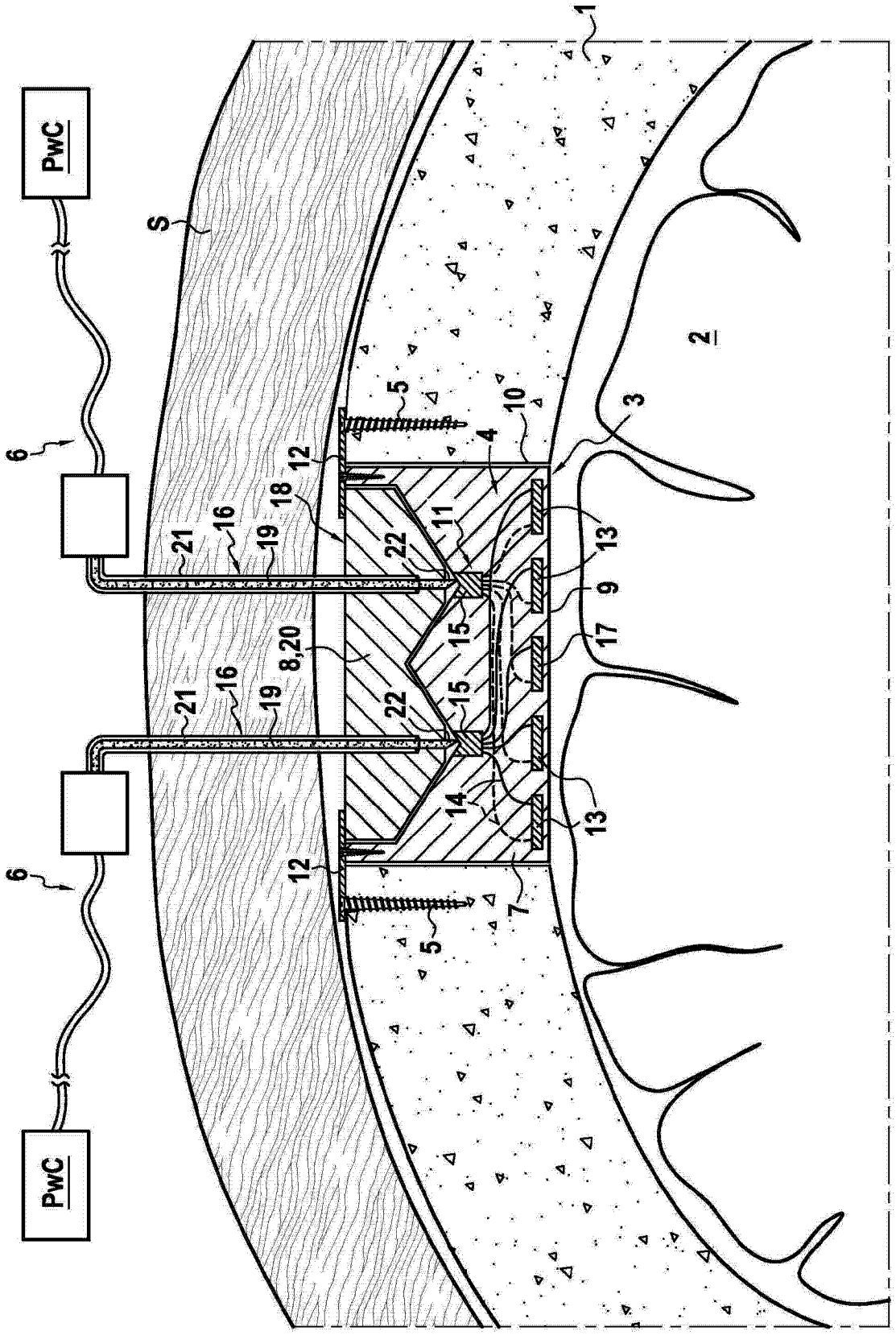


图 1

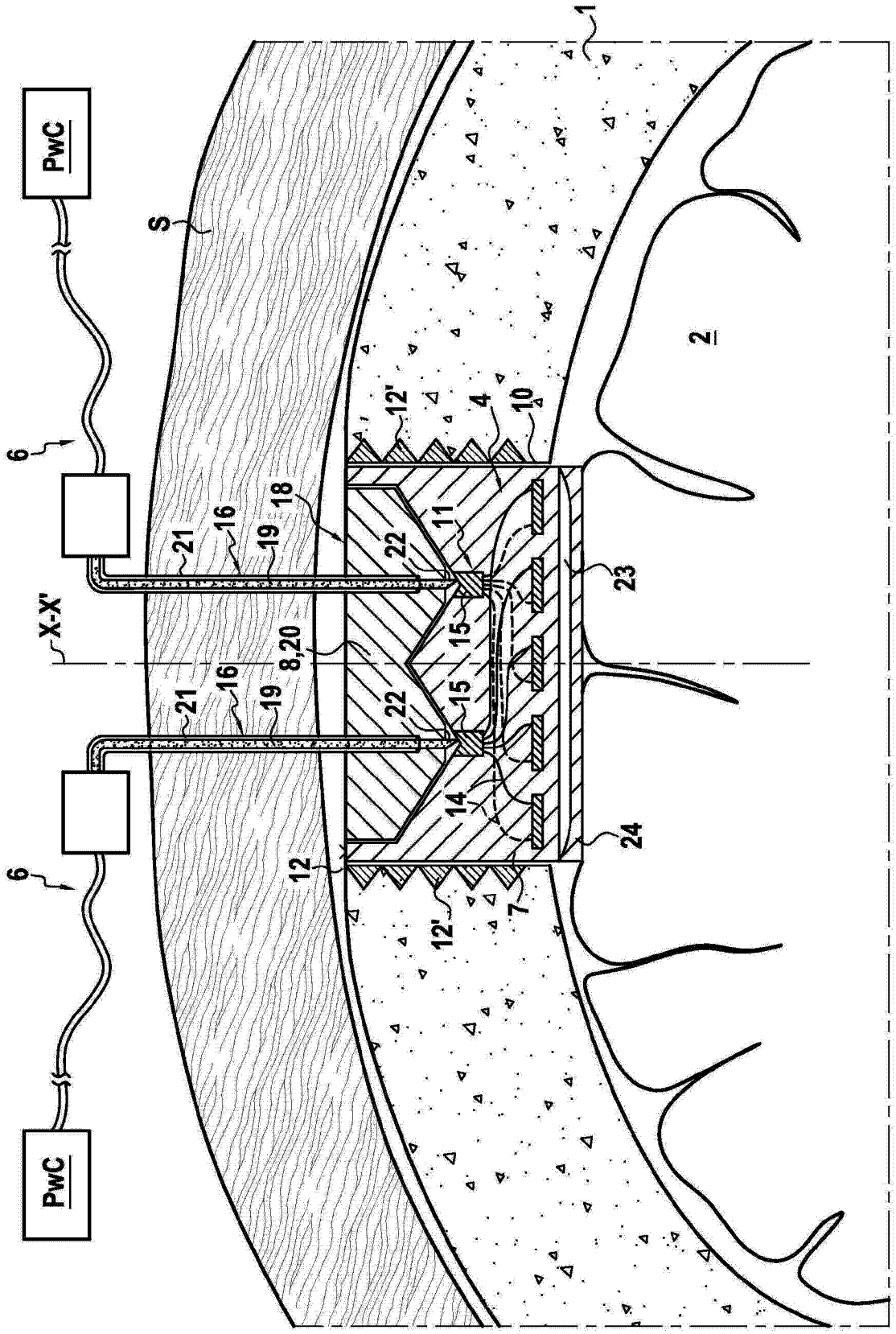


图 2

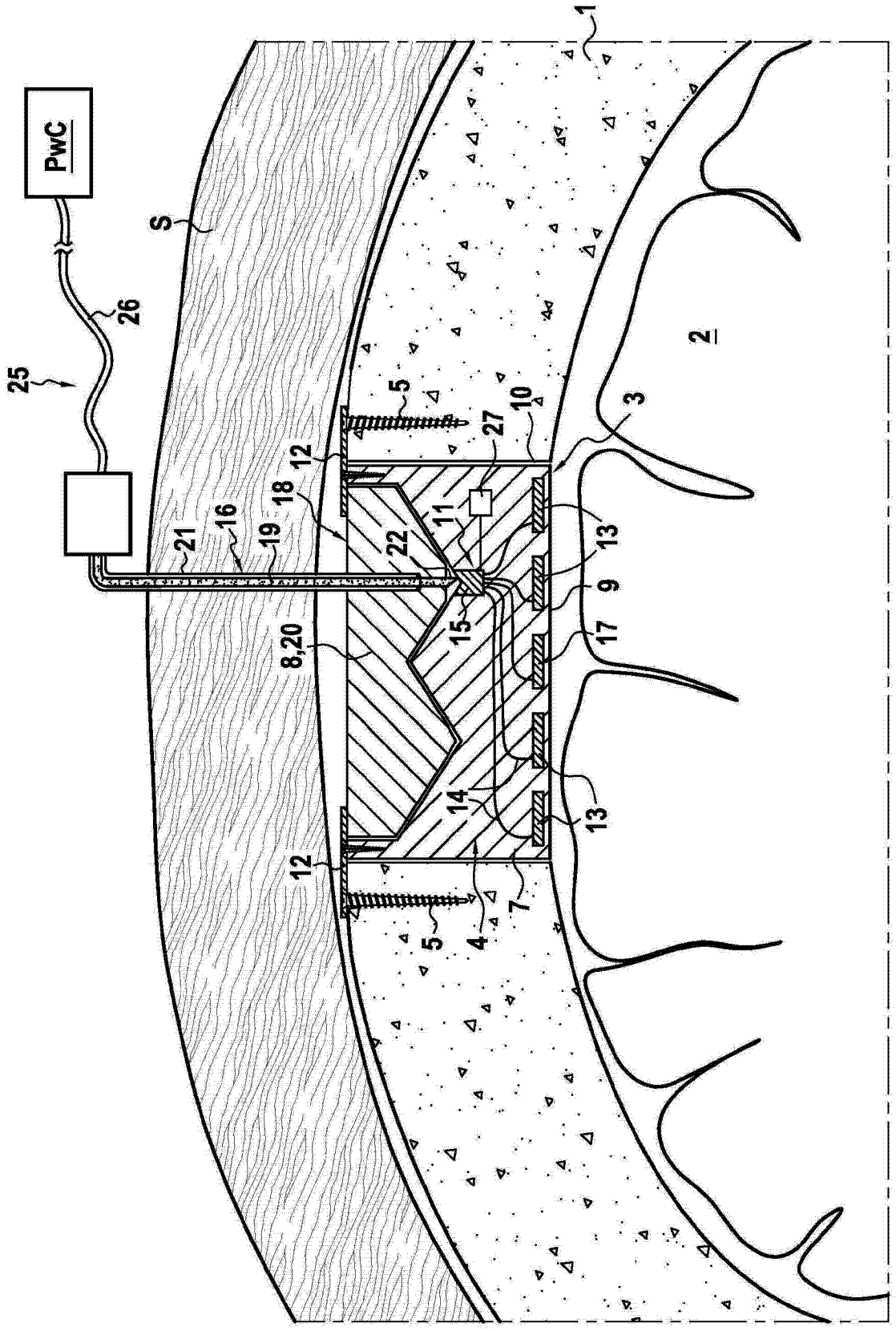


图 3

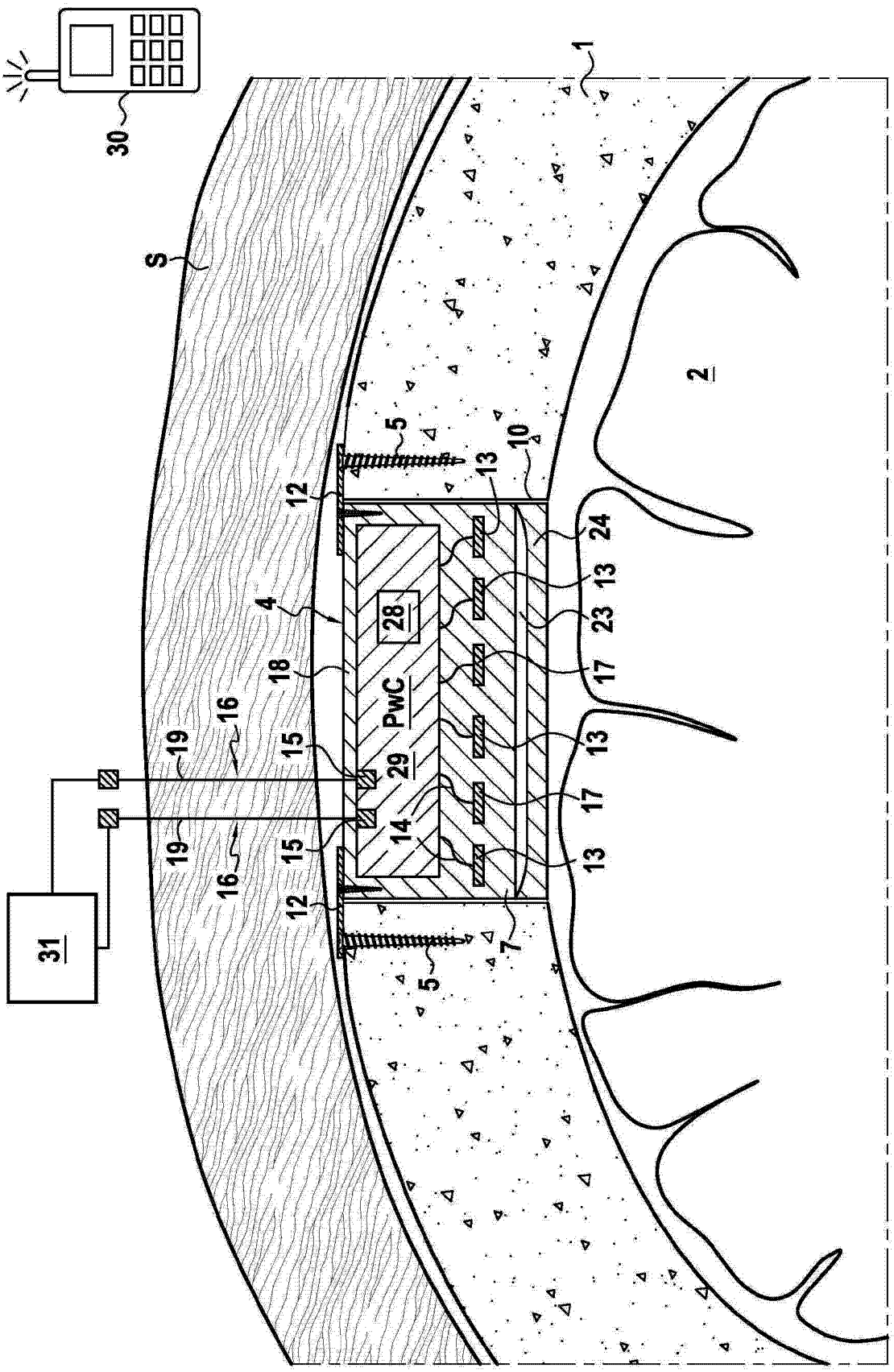


图 4

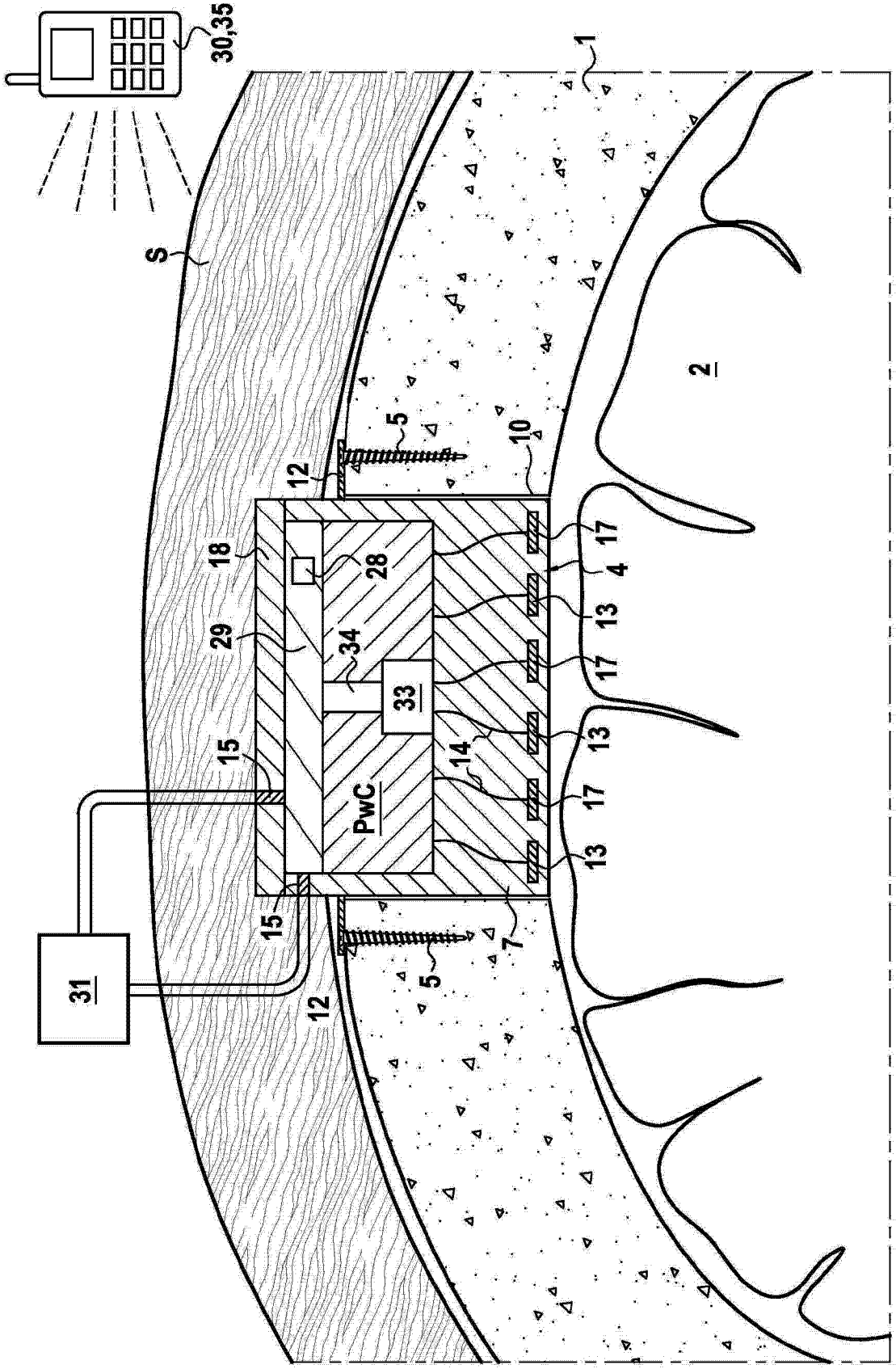


图 5

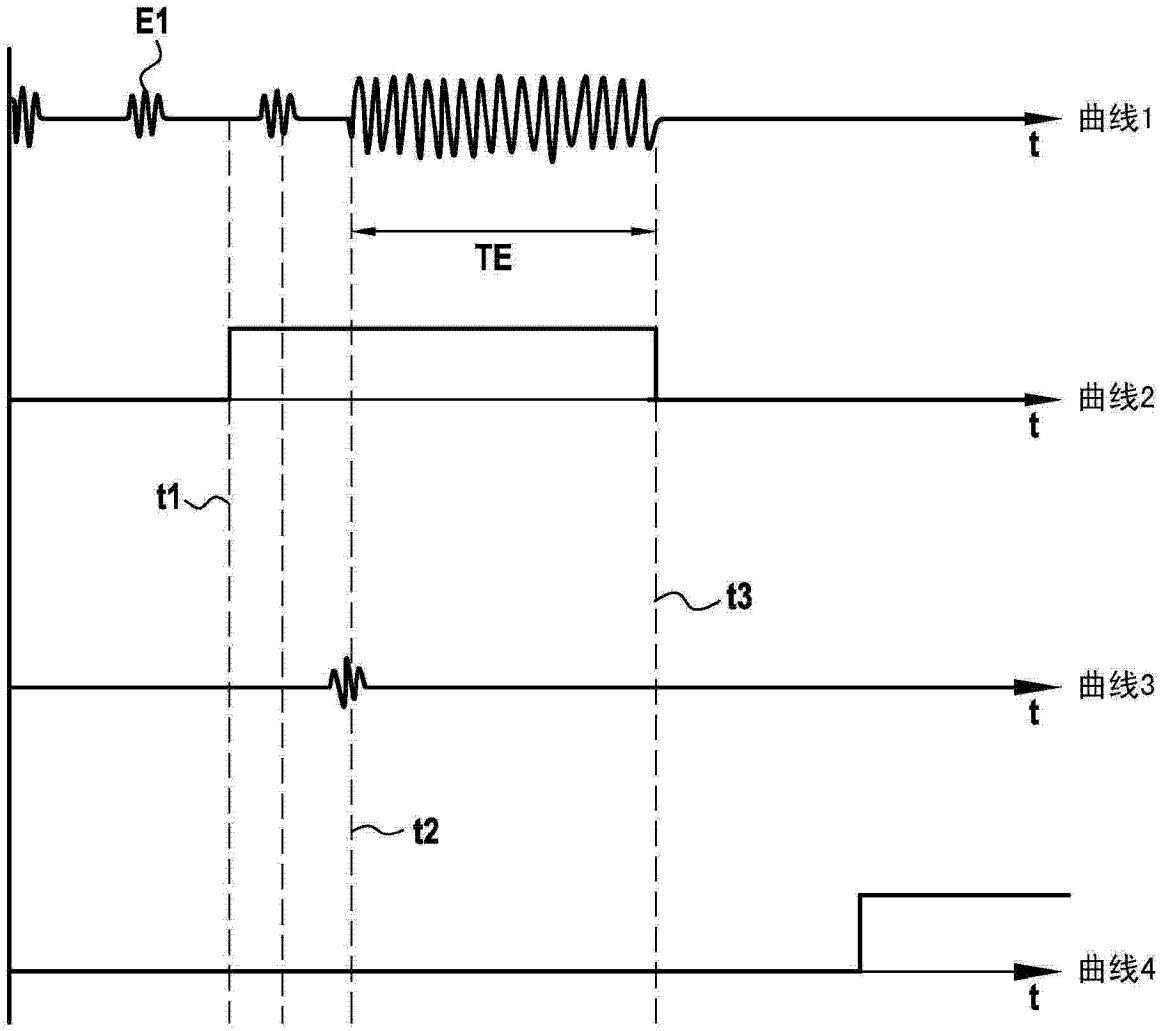


图 6

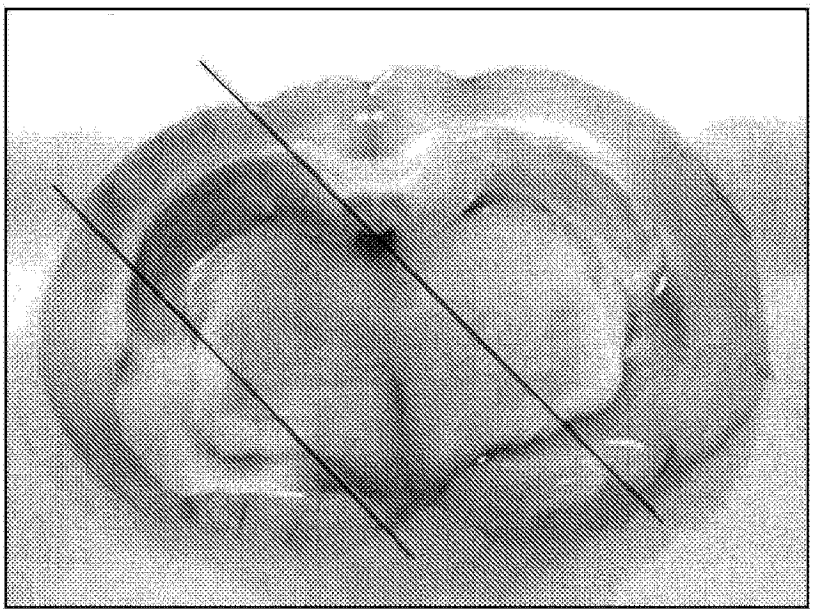


图 7