



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0078365
(43) 공개일자 2020년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/20 (2018.01) A61B 17/221 (2006.01)
A61B 34/10 (2016.01) A61B 5/00 (2006.01)
A61B 6/00 (2006.01) G16H 30/40 (2018.01)
G16H 40/20 (2018.01) G16H 40/40 (2018.01)
G16H 40/60 (2018.01) G16H 70/20 (2018.01)
(52) CPC특허분류
G16H 50/20 (2018.01)
A61B 17/221 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0169427
(22) 출원일자 2019년12월18일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
62/782,217 2018년12월19일 미국(US)

(71) 출원인
뉴라비 리미티드
아일랜드 에이치91 케이5와이디 골웨이 밸리브리트
비즈니스 파크 블록 3
(72) 발명자
베일 데이비드
아일랜드 에이치91 케이5와이디 골웨이 밸리브리트
비즈니스 파크 블록 3 뉴라비 리미티드
케이지 브렌단
아일랜드 에이치91 케이5와이디 골웨이 밸리브리트
비즈니스 파크 블록 3 뉴라비 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 급성 허혈성 사건을 관리하기 위한 방법 및 장치

(57) 요약

하나 이상의 급성 허혈성 사건을 관리하기 위한 방법. 본 방법은 혈전의 기준을 결정하는 단계; 기준에 기초하여 혈전을 분류하고 분류를 생성하는 단계; 분류에 기초하여 혈전에 대한 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계로서, 개별화된 치료 프로토콜은 흡인을 사용하는 것, 제1 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것, 및/또는 제2 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것으로부터 선택된 하나 이상의 기술을 포함하는, 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계; 및 개별화된 치료 프로토콜에 기초하여 혈전을 치료하는 단계를 포함할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61B 34/10 (2016.02)
A61B 5/0075 (2013.01)
A61B 5/0086 (2013.01)
A61B 6/504 (2013.01)
G16H 30/40 (2018.01)
G16H 40/20 (2018.01)
G16H 40/40 (2018.01)
G16H 40/60 (2018.01)
G16H 70/20 (2018.01)

(72) 발명자

미르자 메흐무드

아일랜드 에이치91 케이5와이디 골웨이 벨리브리트
비즈니스 파크 블록 3 뉴라비 리미티드

매카시 레이

아일랜드 에이치91 케이5와이디 골웨이 벨리브리트
비즈니스 파크 블록 3 뉴라비 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 급성 허혈성 사건을 관리하기 위한 방법으로서,

혈전의 기준을 결정하는 단계;

상기 기준에 기초하여 상기 혈전을 분류하고 분류를 생성하는 단계;

상기 분류에 기초하여 상기 혈전에 대한 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계로서, 상기 개별화된 치료 프로토콜은 흡인하는 것, 제1 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것, 및 제2 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것 중 적어도 하나를 사용하는 것으로부터 선택된 하나 이상의 기술을 포함하는, 상기 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계; 및

상기 개별화된 치료 프로토콜에 기초하여 상기 혈전을 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 혈전을 분류하는 단계는 생체 내에서 수행되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제1 재관류 장치는 스텐트 회수기이고, 상기 제2 재관류 장치는 핀치 회수기인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 혈전을 분류하는 단계는 임상 검사, 혈액 검사, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔, 자기 공명 영상(MRI) 스캔, 경동맥 초음파, 뇌혈관 조영상, 및 심초음파상 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 혈전의 기준을 결정하는 단계는,

CT 스캔 및 MRI 스캔 중 적어도 하나를 수행하는 단계; 및

적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브리노겐의 수준들, 혈소판의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관 구조 내의 혈전 위치를 포함하는, 상기 혈전의 물리적 및/또는 화학적 조성을 결정하기 위해 상기 CT 스캔 및 상기 MRI 스캔 중 적어도 하나로부터 정보를 분석하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 상기 제2 재관류 장치는 피브리노겐-풍부 및/또는 혈소판-풍부인 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이고;

상기 분류가 상기 혈전이 적혈구 풍부임을 입증하는 경우, 상기 개별화된 치료 프로토콜은,

혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 상기 제1 재관류 장치를 상기 혈전을 지나, 상기 혈전을 통해, 또는 상기 혈전 주위에서 통과시키고, 이어서 상기 제1 재관류 장치의 루멘 내의 상기 혈전과 맞물리면서 상기 제1 관류 장치를 후퇴시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 상기 제2 재관류 장치는 피브리노겐-풍부 및/또는 혈소판-풍부인 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이고;

상기 분류가 상기 혈전이 피브리노겐-풍부 및/또는 혈소판-풍부임을 입증하는 경우, 상기 개별화된 치료 프로토콜은,

혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 상기 제2 재관류 장치를 상기 혈전을 지나, 상기 혈전을 통해, 또는 상기 혈전 주위에서 통과시키고, 이어서 상기 혈전을 핀칭하면서 상기 제2 관류 장치를 후퇴시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 혈전의 기준을 결정하는 단계는, 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관구조 내의 혈전 위치를 실시간으로 결정하기 위해, 상기 혈전과 작동식으로 연통하는 컴퓨팅 장치에 의해, 상기 혈전에 관한 정보를 해석하는 단계를 추가로 포함하고;

상기 방법은,

상기 컴퓨팅 장치의 그래픽 사용자 인터페이스를 통해, 상기 개별화된 치료 프로토콜을 수신하는 단계;

상기 컴퓨팅 장치에 의해, 상기 혈전을 갖는 혈관의 관류를 모니터링하는 단계; 및

관류가 상기 혈관 내에서 복구되는 것에 응답하여, 상기 컴퓨팅 장치에 의해 경보하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 컴퓨팅 장치는, 상기 혈전에 관한 정보를 해석하고 상기 개별화된 치료 프로토콜을 결정하기 위한 상관 데이터를 포함하는 데이터베이스에 링크되고;

상기 데이터베이스는 상기 컴퓨팅 장치로부터 원격에 있는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 혈전의 기준을 결정하는 단계는,

카테터를 혈관구조 내의 상기 혈전의 부위로 전달하는 단계;

상기 혈관구조 내의 상기 혈전의 상기 부위의 제1 위치에서 상기 카테터에 결합된 근적외선 분광법(NIR)을 위한 사용 기구에 의해 상기 혈전의 제1 판독을 취하는 단계; 및

상기 제1 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 상기 스펙트럼이 상기 혈전의 화학적 조성 및 물리적 특성들 중 적어도 하나에 관련되게 하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 혈전의 기준을 결정하는 단계는, 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 및 상기 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나를 실시간으로 결정하기 위해 상기 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 혈전의 원위 또는 근위에 있는 제2 위치 및 상기 제1 위치에서 NIR을 위한 상기 기구를 사용함으로써 상기 혈전의 제2 판독을 취하는 단계;

상기 제2 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 상기 제2 판독의 상기 스펙트럼이 상기 혈전의 화학적 조성 및 물리적 특성들 중 적어도 하나에 관련되게 하는 단계; 및

적혈구 함량의 수준들, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 및 상기 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나를 실시간으로 결정하기 위해 상기 제1 판독 및 상기 제2 판독의 상기 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 혈전의 기준을 결정하는 단계는,

카테터를 혈관구조 내의 상기 혈전의 부위로 전달하는 단계;

상기 혈관구조 내의 상기 혈전의 상기 부위에서 상기 카테터에 결합된 라만 분광법을 위한 사용 기구에 의해 상기 혈전의 제1 판독을 취하는 단계; 및

상기 제1 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 상기 스펙트럼이 상기 혈전의 화학적 조성 및 물리적 특성들 중 적어도 하나에 관련되게 하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 혈전의 기준을 결정하는 단계는, 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 및 상기 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나를 실시간으로 결정하기 위해 상기 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 혈전의 원위 또는 근위에 있는 제2 위치 및 상기 제1 위치에서 라만 분광법을 위한 상기 기구를 사용함으로써 상기 혈전의 제2 판독을 취하는 단계;

상기 제2 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 상기 제2 판독의 상기 스펙트럼이 상기 혈전의 화학적 조성 및/또는 물리적 특성들에 관련되게 하는 단계; 및

적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 상기 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나를 실시간으로 결정하기 위해 상기 제1 판독 및 상기 제2 판독의 상기 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 혈전의 치료하는 단계는 상기 혈전의 일부분을 회수하는 단계를 포함하고, 상기 방법은,

상기 회수된 혈전 및/또는 상기 혈전의 하나 이상의 조각을 분석하는 단계, 및

상기 회수된 혈전을 분석하는 것 또는 상기 혈전에 접근하고 상기 혈전을 교차하는 것을 분석하는 것에 기초하여 혈전 치료 단계를 선택하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 혈전의 기준을 결정하는 단계는,

백혈구 수준들, 적혈구 수준들, 혈청 수준들, 피브린 수준들, 혈소판 수준들, 혈전 크기, 혈전 위치, 혈전 강도, 혈전 탄성, 혈전 형성의 속도 또는 혈전 용해의 속도 중 하나 이상으로부터 선택된 하나 이상의 정량적 표시를 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 제1 및 제2 혈전 특성 정량적 표시들을 상관 데이터와 비교하고, 흡인, 제1 재관류 장치, 및/또는 제2 재관류 장치로부터 선택된 하나 이상의 기술을 사용하는 선택 및 순서 중 적어도 하나를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

허혈성 사건을 치료하기 위한 시스템으로서,

혈전을 갖는 폐색된 혈관에 대한 관류를 복구하기 위한 제1 재관류 장치;

상기 혈전을 갖는 상기 폐색된 혈관에 대한 관류를 복구하기 위한 제2 재관류 장치;

상기 제1 및 제2 재관류 장치들 중 적어도 하나를 상기 폐색된 혈관 내의 상기 혈전에 전달하기 위한 전달 시스템; 및

상기 폐색된 혈관의 상기 혈전을 분석하고 상기 제1 및 상기 제2 재관류 장치들 중 적어도 하나를 사용하여 개

별화된 치료 프로토콜을 결정하는 혈전 분석 시스템을 포함하는, 시스템.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 혈전 분석 시스템은,

상기 혈전의 기준을 결정하는 것;

상기 기준에 기초하여 상기 혈전을 분류하고 분류를 생성하는 것;

상기 분류에 기초하여 상기 혈전에 대한 상기 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 것으로서, 상기 개별화된 치료 프로토콜은 흡인하는 것, 상기 제1 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것, 및 상기 제2 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것 중 적어도 하나를 사용하는 것으로부터 선택된 하나 이상의 기술을 포함하는, 상기 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 것

중 적어도 하나를 구현하도록 구성되는, 시스템

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 혈전 분석 시스템은 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캐닝 시스템 및 자기 공명 영상(MRI) 스캐닝 시스템 중 적어도 하나를 추가로 포함하고, 상기 혈전 분석 시스템은 상기 혈전의 물리적 및/또는 화학적 조성을 결정하기 위해 CT 스캔 및 MRI 스캔 중 적어도 하나로부터 정보를 분석하도록 구성되는, 시스템.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고;

상기 제2 재관류 장치는 피브린-풍부 및/또는 혈소판-풍부인 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이고;

상기 분류가 상기 혈전이 적혈구 풍부임을 입증하는 경우, 상기 개별화된 치료 프로토콜은, 상기 혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 상기 제1 재관류 장치를 상기 혈전을 지나, 상기 혈전을 통해, 또는 상기 혈전 주위에서 통과시키고, 이어서 상기 제1 재관류 장치의 루멘 내의 상기 혈전과 맞물리면서 상기 제1 관류 장치를 후퇴시키는 것을 포함하는, 시스템.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 혈전 분석 시스템은 생체 내에서 상기 혈전을 분석하도록 구성되는, 시스템.

청구항 24

제19항에 있어서, 상기 제1 재관류 장치는 스텐트 회수기이고, 상기 제2 재관류 장치는 핀치 회수기인, 시스템.

청구항 25

허혈성 사건을 치료하기 위한 시스템으로서,

허혈성 사건을 갖는 대상의 혈전의 생체 내 분석 정보를 제공하기 위한 수단;

상기 분석 정보에 기초하여 상기 대상에 대한 개별화된 치료 프로토콜의 표시를 제공하기 위한 수단으로서, 상기 개별화된 치료는 흡인을 사용하는 것, 제1 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것, 및/또는 제2 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것으로부터 선택된 하나 이상의 기술을 포함하는, 상기 개별화된 치료 프로토콜의 표시를 제공하기 위한 수단; 및

상기 개별화된 치료 프로토콜에 기초하여 상기 혈전을 치료하기 위한 수단을 포함하는, 시스템.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 상기 제2 재관류 장치는 피브린-풍부 및/또는 혈소판-풍부인 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이고;

상기 표시가 상기 혈전이 적혈구 풍부임을 입증하는 경우, 상기 개별화된 치료 프로토콜은,

혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 상기 제1 재관류 장치를 상기 혈전을 지나, 상기 혈전을 통해, 또는 상기 혈전 주위에서 통과시키고, 이어서 상기 제1 재관류 장치의 루멘 내의 상기 혈전과 맞물리면서 상기 제1 관류 장치를 후퇴시키기 위한 수단을 포함하는, 시스템.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 상기 제2 재관류 장치는 피브린-풍부 및/또는 혈소판-풍부인 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이고;

상기 분류가 상기 혈전이 피브린-풍부 및/또는 혈소판-풍부임을 입증하는 경우, 상기 개별화된 치료 프로토콜은,

혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 상기 제2 재관류 장치를 상기 혈전을 지나, 상기 혈전을 통해, 또는 상기 혈전 주위에서 통과시키고, 이어서 상기 혈전을 핀칭하면서 상기 제2 관류 장치를 후퇴시키기 위한 수단을 포함하는, 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 환자를 치료하고 뇌 손상을 최소화하기 위해 초급성 기간 동안의 뇌졸중과 같은 허혈성 사건의 급성 관리에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세계보건기구는 연간 15,000,000건의 뇌졸중이 발생한다고 추정한다. 혈전은 또한 색전(embolus)의 형태로 방출되지 않고 국소적으로 발달하여 혈관을 폐색할 수 있다 - 이러한 메커니즘은 관상동맥 폐색물(coronary blockage)의 형성에 흔하다. 급성 폐색물은 혈전, 잘못 배치된 장치, 이동된 장치, 지방 또는 공기의 큰 색전 등을 포함할 수 있다. 혈전색전증(thromboembolism)은 혈전의 일부 또는 전부가 혈관 벽으로부터 분리될 때 발생한다. 이러한 혈전은 이어서 혈류의 방향으로 운반된다. 혈전은 다양한 형태 및 경도를 포함할 수 있다. 더 연질인 혈전 물질의 긴 스트랜드(strand)는 이분지(bifurcation) 또는 삼분지(trifurcation)에 박혀 있는 경향이 있을 수 있어서, 다수의 혈관이 상당한 길이에 걸쳐 동시에 폐색되는 결과를 야기한다. 더 오래된 혈전 물질은 또한 더 연성이고 더 새로운 혈전보다 덜 압축가능할 수 있고, 혈압의 작용 하에서, 그것은 그것이 박혀 있는 순응성 혈관을 팽창시킬 수 있다. 혈전은 또한, 해부학적 구조의 임의의 하나의 주어진 영역 내에서도, 길이가 크게 변할 수 있다. 예를 들어, 허혈성 뇌졸중 환자의 중간 뇌동맥을 폐색하는 혈전은 길이가 단지 수 밀리미터 내지 수 센티미터의 범위일 수 있다.

[0003] 연간 발생하는 15,000,000건의 뇌졸중 중에서, 환자들의 1/3은 사망하고 다른 1/3은 불구가 된다. 이들 뇌졸중의 85%는 뇌에 공급하는 동맥의 폐색물을 야기하는 혈전으로부터 기인하는 급성 허혈성 뇌졸중(acute ischemic stroke, AIS)이며, 뇌졸중의 다른 15%는 뇌에서의 천공된 혈관에 의해 야기되고 출혈성 뇌졸중으로 지칭된다. AIS 환자들에서 사망률과 관련된 주요 인자들 중 2개는 폐색 위치 및 치료까지의 시간이다. 증상 발생으로부터의 치료 시간에 관해서는, 상기 폐색의 결과로서 유동이 없어진 혈관을 생성하는 합병증을 피하기 위해 현실적으로 가능한 수준에서 빨리 폐색을 치료하는 것이 중요하다. 정맥내(IV) 용해제는 증상 발생 후 유럽에서 최대 4.5시간 및 미국에서 최대 3시간 동안 나타나는 환자들에게 사용된다. 가이드라인은 ECASS 3(European Cooperative Acute Stroke Study 3) 시험 포함/배제 기준을 충족하는 환자들에게 IV 용해제를 3 내지 4.5시간 윈도우 내에서 투여하는 것을 추천한다. 위치에 관해서는, 대학 의료 센터에서 나타나는 선택되지 않은 급성 뇌졸중 환자들 중 46%에 존재하는 큰-혈관 폐색은 더 높은 뇌졸중 중증도와 관련된다. 부가적으로, 모든 환자가 혈전 용해 요법으로 치료될 수 있는 것은 아니므로, 기계적 혈전제거는 t-PA(조직 플라스미노겐 활성화제)의 사용이 금지된 환자들에게 또는 t-PA 치료가 효과적이지 않은 경우에 유용한 대안이다. 이러한 더 근위의 혈관은 대량의 뇌 조직에 공급되며, 따라서 임상적은 큰-혈관 폐색의 표시기로서 나타나는 미국 국립 보건원 뇌졸중 척도(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 점수를 사용한다.

[0004] 이로 인해, 혈전이 뇌 혈관계(cerebral vasculature)에 박혀 있으면, 허혈성 뇌졸중이 발생할 수 있음이 이해된

다. 뇌졸중 사례의 85%가 급성 허혈성 뇌졸중(AIS)인 것으로 추정된다. 미국에서만, 대략 700,000 AIS 사례가 매년 발생하며, 이 수는 노령 인구에 따라 증가할 것으로 예상된다. 허혈성 뇌졸중에서의 이들 큰 동맥의 폐색은 중대한 장애 및 사망률과 연관된다. 두개내 동맥 폐색의 혈관재형성(revascularization)은 뇌졸중 치료에서의 치료 목표이다.

[0005] 혈관내 기계적 혈관재형성(혈전제거)은 급성 뇌졸중에서 두개내 큰 혈관 재소통을 위해 점점 더 많이 사용되는 방법이다. "스텐트 제거기" 또는 "스텐트-회수기"로 지칭되는 스텐트-유사 기술에 기초한 그러한 장치는 현재 급성 허혈성 뇌졸중에서의 재소통을 위한 1세대 혈전제거 장치를 대체하고 있다. 높은 수준의 성능을 제공할 수 있는 혈전 제거 장치를 설계하는 것과 관련된 중요한 문제가 있다. 또한 장치를 전달하는 것을 어렵게 만드는 다수의 접근 문제들이 있다. 예를 들어, 혈전이 박혀 있을 수 있는 영역 내의 혈관구조는 종종 부서지기 쉽고 연약하다. 특히, 신경혈관은 신체의 다른 부분에서의 유사한 크기의 혈관보다 더 부서지기 쉽고, 종종 주변 연조직 베드(soft tissue bed)에 드문드문 연결되어 있다. 이러한 혈관에 인가되는 과도한 인장력은 천공 및 출혈을 초래할 수 있다. 뇌에 대한 혈전의 색전형성(embolization)에 의해 야기되는 뇌혈관 뇌졸중 이외에, 폐색전증은 또한 비교적 높은 사망률을 지닌 심각한 의학적 질환이다. 폐색전증은 일반적으로 폐의 폐동맥들 중 하나에서의 폐색물을 특징으로 하며, 종종 폐로 이동하는 하나 이상의 혈전에 의해 야기된다. 급성 허혈성 뇌졸중을 갖는 환자에서 폐색전증의 위험이 증가되는 것으로 알려져 있다. 폐혈관은 뇌 혈관계의 혈관보다 더 크지만, 또한 사실상 연약하고, 더 원위에 있는 혈관이 특히 그러하다.

[0006] 또한 높은 수준의 성능을 제공할 수 있는 혈전 제거 장치를 설계하는 것과 관련된 중요한 문제가 있다. 먼저, 혈관구조는 장치를 전달하는 것을 어렵게 만드는 다수의 접근 문제들을 제공할 수 있다. 접근이 대동맥궁(aortic arch)(예컨대, 관상동맥 또는 대뇌 폐색물)을 내비게이션하는 것을 수반하는 경우에, 일부 환자에서 궁의 구성은 가이드 카테터를 위치시키는 것을 어렵게 만든다. 완두동맥의 소공이 대동맥궁의 상부보다는 상행 대동맥에 위치되는 이러한 어려운 궁 구성들은, 2형 또는 3형 대동맥궁으로 분류될 수 있으며, 이때 3형 궁이 가장 어려움을 나타낸다. 경동맥 및 척추동맥이 비정형 소공 위치를 갖거나 심각하게 각이 지는(angulated), 다른 해부학적 구성들은, 카테터 접근에 대한 중대한 문제를 제기할 수 있으며, 예를 들어, 소형 궁(bovine arch) 구성에 의해, 우측 총경동맥이 대동맥궁으로부터 직접이 아닌 완두동맥으로부터 시작한다.

[0007] 현재의 장치 및 접근법을 사용한 열악한 혈관재형성 결과의 이유는 다면적이다. 혈전의 유형, 혈전의 성질, 혈전의 길이, 혈관 구조 및 환자 동반이환과 같은 문제들이 중요한 역할을 할 수 있다. 혈관 비틀림의 존재는 이러한 어려운 폐색들을 다루는 어려움을 더욱 악화시킬 수 있다. 비틀림은, 가능하게는 장치에 의해 혈전에 인가되는 힘의 선 및 혈관 이동 및 변형의 가능성으로 인해, 혈전을 제거하는 것을 더 어렵게 만들 수 있다.

[0008] 비틀림 문제는 뇌에 접근하는 동맥에서 훨씬 더 심각하다. 예를 들어, 내경동맥의 원위 단부는 일반적으로 장치가 단지 몇 센티미터의 혈관에 걸쳐 빠르게 연속적으로 180° 굽힘부, 90° 굽힘부 및 360° 굽힘부를 갖는 혈관 세그먼트를 내비게이션하는 것을 어렵게 한다. 폐색전증의 경우, 접근은 정맥계를 통해 그리고 이어서 심장의 우측 심방 및 심실을 통해 이루어진다. 우측 심실 유출로 및 폐동맥은 비가요성 또는 높은 프로파일 장치에 의해 쉽게 손상될 수 있는 섬세한 혈관이다. 이러한 이유로, 혈전 회수 장치는 가능한 한 낮은 프로파일 및 가요성인 가이드 카테터와 양립가능한 것이 바람직하다.

[0009] 다양한 유형의 혈전과 관련하여, 혈전은 형태 및 경도 둘 모두에 대해 다양할 수 있다. 변형은 혈전의 근원, 혈전 위치, 세포 함량, 비-세포 함량, 적혈구, 혈소판, 및 백혈구를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 인자들로 인한 것이다. 비-세포 함량은 피브린, 폰빌레브란트 인자(vWF)(즉, 지혈에 관련된 혈액 당단백질)뿐만 아니라 콜라겐과 같은 인자들을 포함할 수 있다. 다른 인자들은 혈전 내의 혈청의 수준들, 석회 침착물, 지질, 혈전 형상, 혈전 크기, 성분의 분포의 이질성뿐만 아니라, 발병기전을 포함할 수 있다.

[0010] 이러한 다양한 인자들의 결과로서, 특정 혈전은 더 연질인 혈전 물질의 긴 스트랜드를 가질 수 있으며, 이는 이분지 또는 삼분지에 박혀 있는 경향이 있을 수 있어서, 다수의 혈관이 상당한 길이에 걸쳐 동시에 폐색되는 결과를 야기한다. 더 성숙하고 조직화된 혈전 물질은 더 연성이고 더 새로운 혈전보다 덜 압축가능하기 쉽고, 혈압의 작용 하에서, 그것은 그것이 박혀 있는 순응성 혈관을 팽창시킬 수 있다. 현재, 혈관내 치료 이전에 혈전 조성에 대해서는 거의 알려져 있지 않으며, 따라서 유사한 치료 접근법이 모든 혈전에 대해 실시된다. 몇몇 연구들이 급성 허혈성 뇌졸중 혈전 조성을 조직학적으로 분석하였으며 이들 혈전의 이질성을 인식하였다. 문헌 [Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. Stroke. 2011 May;42(5):1237-43. PubMed PMID: 21393591. Pubmed Central PMCID: PMC3094751. eng.]; [Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C,

Liebeskind D, et al. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2006 Aug;37(8):2086-93. PubMed PMID: 16794209. eng.]; [Niesten JM, van der Schaaf IC, van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, et al. Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. PLoS One. 2014;9(2):e88882. PubMed PMID: 24523944. Pubmed Central PMCID: PMC3921255. eng.] [Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förschler A, Prothmann S, Kreiser K, Zimmer C, et al. The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. Clin Neuroradiol. 2016 Jun;26(2):189-97. PubMed PMID: 25261075. eng.]; 및 [Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. Stroke. 2016 Jul;47(7):1864-71. PubMed PMID: 27197854. Epub 2016/05/21. eng.]을 참조하라. 그러나, 이들 연구는 개별 통과들에서 제거된 혈전 조각 조성을 조사하지 않았다.

[0011] 혈전 구성과 관련하여, 문헌[Gunning *et al* (2017)]은 어떻게 피브린 우세 혈전(fibrin dominant clot)이 적혈구(RBC) 우세 혈전보다 큰 마찰 계수를 갖는지를 설명하였다. 문헌[Gunning GM, McArdle K, Mirza M, Duffy S, Gilvarry M, Brouwer PA. Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. J Neurointerv Surg. 2017 Jan 02. PubMed PMID: 28044009. Epub 2017/01/04. eng.]을 참조하라. 이는 이들 혈전 유형의 회수에 대한 더 큰 저항을 암시할 수 있다. 피브린-풍부 혈전의 다른 연구에서, 피브린 우세 혈전의 순차적인 압축은, 다수의 통과가 이용될 때 혈전을 제거하는 어려움을 악화시키는 것을 야기할 수 있는 마찰 계수의 증가를 초래하는 것으로서 관찰되었다. (Anderson and Yoo).

[0012] 또한, 본 개시내용 전반에 걸쳐 이해되는 바와 같이, 혈전이, 혈전이 더 연성이고 덜 강성일 수 있는 비교적 더 높은 적혈구(RBC) 조성을 갖기보다는, 높은 피브린 및 혈소판 함량(예컨대, 40% 초과)의 피브린 및 혈소판 조성을 갖는 혈전은, 더 높은 마찰 계수를 가질 수 있으며(예컨대, 더 강성이고/이거나 혈관 벽에 더 강하게 연결될 수 있음), 이는 피브린-풍부 혈전을 제거하기 매우 어렵게 만들고, 장치에 의해 혈전을 혈관구조로부터 제거(remove)하거나 심지어 제거(dislodge)하기 위해 다수의 통과를 필요로 할 수 있다. 또한, 혈전의 특성들은(예컨대, 장치가 혈전의 첫 번째 통과를 수행한 후에) 혈전과 상호작용하는 회수 장치의 작용에 의해 상당히 변화될 수 있다. 특히, 혈전의 압축은 혈전의 탈수를 야기하고, 혈전 강성 및 마찰 계수 둘 모두의 극적인 증가를 초래할 수 있다.

[0013] 기계적 혈전제거 시술 동안 제거된 특정 혈전을 검사함으로써 시험관 내에서 이들 특성들 중 많은 것을 평가하는 것이 가능하지만, 시험관 내 시험은 몇 가지 분명한 제한을 갖는다. 맨 먼저, 이들은 시간이 많이 걸리고 종종 샘플에 파괴적이다. 샘플은 시험관 내 분석을 받을 수 있게 하기 위해 광범위한 처리를 겪어야 할 수 있다. 급성 허혈성 뇌졸중과 같은 일부 병인의 경우에 상당히, 치료까지의 시간은 환자 결과를 위한 중요한 인자이며, 시험관 내 시험은 샘플링 및 분석에 수반되는 시간 때문에 환자를 위한 최상의 치료를 결정하는 실용적인 방식이 아닐 수 있다.

[0014] 본 개시내용의 해결책은 급성 허혈성 사건의 관리를 개선하기 위해 본 기술 분야의 이들 및 다른 문제들을 해결한다.

발명의 내용

[0015] 상기 필요성을 해결할 수 있는 본 개시내용의 다양한 예시적인 장치, 시스템, 및 방법이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 급성 허혈성 사건을 관리하기 위한 방법이 개시되며, 본 방법은 혈전의 기준을 결정하는 단계; 기준에 기초하여 혈전을 분류하고 분류를 생성하는 단계; 분류에 기초하여 혈전에 대한 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계로서, 개별화된 치료 프로토콜은 흡인하는 것, 제1 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것, 및 제2 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것 중 적어도 하나를 사용하는 것으로부터 선택된 하나 이상의 기술을 포함하는, 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계; 및 개별화된 치료 프로토콜에 기초하여 혈전을 치료하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 일부 실시예에서, 혈전을 분류하는 단계는 생체 내에서 수행된다.

[0017] 일부 실시예에서, 제1 재관류 장치는 스텐트 회수기이고, 제2 재관류 장치는 핀치 회수기이다.

[0018] 일부 실시예에서, 혈전을 분류하는 것은 임상 검사, 혈액 검사, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔, 자기 공명 영상(MRI) 스캔, 경동맥 초음파, 뇌혈관 조영상, 및 심초음파 중 하나 이상을 포함한다.

- [0019] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 것은 CT 스캔 및 MRI 스캔 중 적어도 하나를 수행하는 것; 및 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관구조 내의 혈전 위치를 포함하는, 혈전의 물리적 및/또는 화학적 조성을 결정하기 위해 CT 스캔 및 MRI 스캔 중 적어도 하나로부터 정보를 분석하는 것을 포함할 수 있다.
- [0020] 일부 실시예에서, 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 제2 재관류 장치는 피브린/혈소판-풍부 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이다. 소정 실시예들에서, 분류가 혈전이 적혈구 풍부임을 입증하는 경우, 개별화된 치료 프로토콜은, 혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 제1 재관류 장치를 혈전을 지나, 혈전을 통해, 또는 혈전 주위에서 통과시키고, 이어서 제1 재관류 장치의 루멘 내의 혈전과 맞물리면서 제1 관류 장치를 후퇴시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0021] 일부 실시예에서, 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 제2 재관류 장치는 피브린-풍부 및/또는 혈소판 풍부 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이다. 소정 실시예들에서, 분류가 혈전이 피브린-풍부 및/또는 혈소판 풍부임을 입증하는 경우, 개별화된 치료 프로토콜은, 혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 혈전을 지나, 혈전을 통해, 또는 혈전 주위에서 제2 재관류 장치를 통과시키고, 이어서 혈전을 핀칭하면서 제2 관류 장치를 후퇴시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0022] 일부 실시예에서, 혈전이 30% 이상의 적혈구 수로 구성되는 경우 혈전은 적혈구 풍부로서 분류된다. 일부 실시예에서, 혈전이 30% 이상의 백혈구 수로 구성되는 경우 혈전은 백혈구 풍부로서 분류된다. 일부 실시예에서, 혈전이 30% 이상의 피브린으로 구성되는 경우 혈전은 피브린 풍부로서 분류되며, 혈전이 30% 이상의 혈소판으로 구성되는 경우 혈전은 혈소판 풍부로서 분류된다.
- [0023] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는, 적혈구 함량, 백혈구 함량, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나의 수준들을 실시간으로(예컨대, 즉각적으로 또는 분석을 착수하는 수 분 내에) 결정하기 위해, 혈전과 작동식으로 연통하는 컴퓨팅 장치에 의해, 혈전에 관한 정보를 해석하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 본 방법은 또한, 컴퓨팅 장치의 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 개별화된 치료 프로토콜을 수신하는 단계, 컴퓨팅 장치에 의해 혈전을 갖는 혈관의 관류를 모니터링하는 단계, 및 혈관 내에서 관류가 복구되는 것에 응답하여 컴퓨팅 장치에 의해 경보하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0024] 일부 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, 혈전에 관한 정보를 해석하고 개별화된 치료 프로토콜을 결정하기 위한 상관 데이터를 포함하는 데이터베이스에 링크된다. 데이터베이스는 컴퓨팅 장치로부터 원격일 수 있다.
- [0025] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는 카테터를 혈관구조 내의 혈전의 부위로 전달하는 단계; 및 혈관구조 내의 혈전의 부위의 제1 위치에서 카테터에 결합된 근적외선 분광법(NIR)을 위한 사용 기구에 의해 혈전의 제1 판독을 취하고, 제1 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 스펙트럼이 혈전의 화학적 조성 및/또는 물리적 특성들 중 적어도 하나에 관련되게 하는 단계를 포함한다.
- [0026] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나를 실시간으로 결정하기 위해 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0027] 일부 실시예에서, 본 방법은 또한 제1 위치의 원위 또는 근위에 있는 제2 위치에서 NIR을 위한 기구를 사용함으로써 혈전의 제2 판독을 취하는 단계, 제2 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 제2 판독의 스펙트럼이 혈전의 화학적 조성 및/또는 물리적 특성들 중 적어도 하나에 관련되게 하는 단계, 및 적혈구 함량의 수준들, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나를 즉각적으로 결정하기 위해 제1 판독 및 제2 판독의 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0028] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는 혈전의 근위 단부 및 그의 원위 단부에서 혈전의 측정들을 취하는 단계, 및 혈전의 근위 단부 및 그의 원위 단부에서 혈전의 측정들로부터 스펙트럼들을 생성하여, 각각의 스펙트럼이 혈전의 화학적 조성 및/또는 물리적 특성들 중 적어도 하나에 관련되게 하는 단계를 포함한다.
- [0029] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는 혈전의 근위 단부와 그의 원위 단부 사이에서 혈전의 하나 이상의 측정을 취하는 단계, 및 혈전의 근위 단부와 그의 원위 단부 사이에서 그의 길이를 따른 혈전의 측정들로부터 스펙트럼들을 생성하여, 각각의 스펙트럼이 혈전의 화학적 조성 및/또는 물리적 특성들 중 적어도 하나에

관련되게 하는 단계를 포함한다.

- [0030] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는 카테터를 혈관구조 내의 혈전의 부위로 전달하는 단계, 혈관구조 내의 혈전의 부위에서 카테터에 결합된 라만 분광법(및/또는 스펙트럼의 가시 영역)을 위한 사용 기구에 의해 혈전의 제1 판독을 취하는 단계, 및 제1 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 스펙트럼이 혈전의 화학적 조성 및/또는 물리적 특성들 중 적어도 하나에 관련되게 하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는 또한, 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관구조 내의 혈전 위치를 실시간으로 결정하기 위해 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 포함한다.
- [0031] 일부 실시예에서, 본 방법은 혈전의 원위 또는 근위에 있는 제2 위치 및 제1 위치에서 라만 분광법을 위한 기구를 사용함으로써 혈전의 제2 판독을 취하는 단계, 제2 판독으로부터 스펙트럼을 생성하여, 제2 판독의 스펙트럼이 혈전의 화학적 조성 및/또는 물리적 특성들에 관련되게 하는 단계, 및 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준, 혈전 크기, 혈전 형상, 및/또는 혈관구조 내의 혈전 위치 중 적어도 하나를 실시간으로 결정하기 위해 제1 판독 및 제2 판독의 스펙트럼에 포함된 정보를 해석하는 단계를 포함한다.
- [0032] 일부 실시예에서, 혈전의 치료 단계는 혈전의 일부분을 회수하는 단계를 포함한다. 본 방법은 또한 회수된 혈전 및/또는 혈전의 하나 이상의 조각을 분석하는 단계, 및 회수된 혈전을 분석하는 것 또는 혈전에 접근하고 혈전을 교차하는 것을 분석하는 것에 기초하여 혈전 치료 단계를 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 예는 그렇게 제한되지 않으며, 이러한 실시예의 혈전 분석은 각각의 재관류 장치와 연동되거나 다른 식으로 그와 연결된 임의의 물질(예컨대, 혈청, 또는 혈전과 연관된 임의의 다른 혈소판)을 분석하는 것을 포함하는 것으로 고려된다.
- [0033] 일부 실시예에서, 혈전의 기준을 결정하는 단계는 백혈구 수준들, 적혈구 수준들, 혈청 수준들, 피브린 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준, 혈전 크기, 혈전 위치, 혈전 강도, 혈전 탄성, 혈전 형성의 속도 또는 혈전 용해의 속도 중 하나 이상으로부터 선택된 하나 이상의 정량적 표시를 결정하는 단계를 포함한다. 본 방법은 제1 및 제2 혈전 특성 정량적 표시들을 상관 데이터와 비교하는 단계, 및 흡인, 제1 재관류 장치, 및/또는 제2 재관류 장치로부터 선택되는 하나 이상의 기술을 사용하는 선택 및/또는 순서를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0034] 일부 실시예에서, 허혈성 사건을 치료하기 위한 시스템이 개시된다. 본 시스템은 허혈성 사건을 갖는 대상의 혈전의 생체 내 분석 정보를 제공하기 위한 수단, 분석 정보에 기초하여 대상에 대한 개별화된 치료 프로토콜의 표시를 제공하기 위한 수단 - 개별화된 치료는 흡인을 사용하는 것, 제1 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것, 및/또는 제2 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것으로부터 선택된 하나 이상의 기술을 포함함 -; 및 개인화된 치료 프로토콜에 기초하여 혈전을 치료하기 위한 수단을 포함할 수 있다.
- [0035] 일부 실시예에서, 시스템의 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 제2 재관류 장치는 피브린 및/또는 혈소판-풍부 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이다. 일부 실시예에서, 표시가 혈전이 적혈구 풍부임을 입증하는 경우, 개별화된 치료 프로토콜은, 혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 제1 재관류 장치를 혈전을 지나, 혈전을 통해, 또는 혈전 주위에서 통과시키고, 이어서 제1 재관류 장치의 루멘 내의 혈전과 맞물리면서 제1 관류 장치를 후퇴시키기 위한 수단을 포함한다.
- [0036] 일부 실시예에서, 제1 재관류 장치는 적혈구가 풍부한 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 스텐트 회수기이고, 제2 재관류 장치는 피브린-풍부 및/또는 혈소판 풍부 혈전 또는 혈전의 부분들을 제거하도록 구성된 핀치 회수기이다. 일부 실시예에서, 분류가 혈전이 피브린-풍부 및/또는 혈소판 풍부임을 입증하는 경우, 개별화된 치료 프로토콜은, 혈관에 대한 재관류를 복구하기 위해 혈전을 지나, 혈전을 통해, 또는 혈전 주위에서 제2 재관류 장치를 통과시키고, 이어서 혈전을 핀칭하면서 제2 관류 장치를 후퇴시키기 위한 수단을 포함한다.
- [0037] 일부 실시예에서, 허혈성 사건을 치료하기 위한 시스템이 개시된다. 본 시스템은 혈전을 갖는 폐색된 혈관에 대한 관류를 복구하기 위한 제1 재관류 장치를 포함할 수 있다. 본 시스템은 혈전을 갖는 폐색된 혈관에 대한 관류를 복구하기 위한 제2 재관류 장치를 포함할 수 있다. 본 시스템은 제1 및 제2 재관류 장치들 중 적어도 하나를 폐색된 혈관 내의 혈전에 전달하기 위한 전달 시스템을 포함할 수 있다. 본 시스템은 폐색된 혈관의 혈전을 분석하고 개별화된 치료 프로토콜을 결정하기 위한 혈전 분석 시스템을 포함할 수 있다. 전달 시스템은 가이드 카테터, 가이드와이어, 마이크로카테터 등 중 적어도 하나를 포함할 수 있으며, 이들 각각은 혈관구조를

통해 혈전의 부위로 전달되도록 작동가능하다.

[0038]

상기 및 관련 목적의 달성을 위해, 하기의 설명 및 첨부 도면과 관련하여 소정의 예시적인 태양이 본 명세서에 기술된다. 그러나, 이들 태양은 청구된 주제의 원리가 채용될 수 있는 다양한 방식들 중 몇몇만을 나타내며, 청구된 주제는 모든 그러한 태양 및 그들의 등가물을 포함하고자 한다. 다른 이점 및 신규한 특징이 도면과 함께 고려될 때 하기의 상세한 설명으로부터 명백해질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0039]

본 개시내용은, 첨부 도면을 참조하여, 단지 예로서 주어진, 본 개시내용의 일부 실시예의 하기 설명으로부터 더 명확히 이해될 것이다.

도 1은 전달을 위해 동맥계를 사용하여 뇌 혈관 내에 위치한 예시적인 혈전 회수 장치를 이용한 대퇴부 접근을 통해 카테터 삽입된 환자를 도시한다.

도 2는 뇌로 이어지는 대동맥궁 위의 뇌 동맥들의 소정 해부학적 구조를 도시한다.

도 3은 본 개시내용의 예시적인 스텐트 회수기 장치의 등각도를 도시한다.

도 4는 본 개시내용의 일 실시예에 따른 핀칭 회수기 장치의 사시도이다.

도 5는 본 개시내용의 일례의 개략적인 개요도이다.

도 6은 본 개시내용의 혈전 분석 접근법의 일례의 개략적인 개요도이다.

도 7은 비-조영 CT를 사용한 혈전 분석의 예의 개략적인 개요도이다.

도 8은 뇌 MRI 및/또는 진보된 MR을 사용한 혈전 분석의 예의 개략적인 개요도이다.

도 9는 조영 증강 CT를 사용한 혈전 분석의 예의 개략적인 개요도이다.

도 10은 카테터 혈관조영술을 사용한 혈전 분석의 예의 개략적인 개요도이다.

도 11은 카테터 혈관조영술을 사용한 혈전 분석의 예의 개략적인 개요도이다.

도 12는 하나 이상의 예시적인 실시예에 따른, 본 개시내용의 태양들을 구현할 수 있는 동작 환경을 예시하는 시스템 다이어그램이다.

도 13은 본 명세서에 기술된 하나 이상의 실시예에 따른, 본 개시내용의 태양들을 구현할 수 있는 일반적인 컴퓨팅 시스템을 보여주는 컴퓨터 아키텍처 다이어그램이다.

도 14는 환자로부터 최근에 제거된 시험관 내 혈전 또는 혈전의 조각들을 분석하는 모바일 장치의 개략적인 개요도를 도시한다.

도 15는 본 개시내용에서 분석된 혈전의 조직병리학적 조성의 개요도를 도시한다.

도 16a는 0% 적혈구 수를 갖는 것으로 식별된 수축된 상태 및 비수축된 상태에 있는 혈전의 응력-변형 곡선을 보여주는 그래프를 도시한다.

도 16b는 40% 적혈구 수를 갖는 것으로 식별된 수축된 상태 및 비수축된 상태에 있는 혈전에 대한 응력-변형 곡선을 보여주는 그래프를 도시한다.

도 16c는 5% 적혈구 수를 갖는 것으로 식별된 수축된 상태 및 비수축된 상태에 있는 혈전에 대한 응력-변형 곡선을 보여주는 그래프를 도시한다.

도 17은 하나 이상의 급성 허혈성 사건을 관리하기 위한 본 개시내용의 예시적인 방법을 도시하는 흐름도를 도시한다.

도 18은, 조직병리학적 분석을 위해 혈관내 치료에 의해 혈전 조각들이 회수된, 제1 연구에서의 환자들의 임상 특성들을 보여주는 표이다.

도 19a 내지 도 19d는 제1 연구로부터의 피브린 및 RBC의 분포를 도시한다.

도 20은 제1 연구에서의 모든 사례에 대해 각각의 통과로부터 조합된 혈전 조각들의 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 도시한다.

도 21은 총 1회, 2회, 3회 또는 4회 내지 6회 통과로 이루어진 사례들에 대한 조합된 혈전 조각들의 제1 연구에서의 평균 조성을 도시한다. 막대들은 평균 조성을 나타낸다. 개별 표준 편차를 사용하여 간격을 계산하였다.

도 22a는 제1 연구에서의 모든 사례로부터의 통과 1, 2, 3, 4, 5, 6에서 회수된 106개의 혈전 조각들의 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 도시한다.

도 22b는 2회 초과와 통과로 이루어진 제1 연구의 그러한 사례들로부터의 통과 1, 2, 3, 4, 5, 6에서 회수된 혈전 조각들(n=53 혈전 조각들)의 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 도시한다.

도 23은 제1 연구의 모든 사례에 대해 각각의 통과에서 회수된 혈전 조각들의 RBC, 피브린 및 WBC 백분율을 제시하는 막대 그래프를 도시한다.

도 24는 전체 혈전의 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 도시하는데, 여기서 각각의 통과로부터의 조각들을 조합하였고, 심장색전성(cardioembolic), 죽종색전성(atheroembolic) 또는 원인불명의(cryptogenic) 병인(aetiology)에 따라 그룹화하였다. 사분위수 범위 상자, 수염 및 중앙선이 그래프 상에 도시된다. 각각의 병인에 대한 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성은 기호 +로 표시된다.

도 25는 심장색전성, 죽종색전성 및 원인불명의 병인을 가진 환자들로부터 통과들 1 내지 6에서 회수된 조각들의 RBC, 피브린 및 WBC 백분율의 내역(breakdown)을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 본 개시내용의 일부 태양은 생체 내에서 그리고/또는 시험관 내에서 급성 허혈성 사건들을 분석 및/또는 분류할 뿐만 아니라, 특정 급성 허혈성 사건에 대한 치료 프로토콜을 개별화하기 위한 방법 및 시스템에 관한 것이다. 본 개시내용의 예시적인 실시예가 본 명세서에서 상세히 설명되지만, 다른 실시예가 고려되는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 본 개시내용은 그의 범주에 있어서 하기의 설명에 기재되거나 도면에 예시되는 구성의 상세 사항 및 구성요소의 배열로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용은 다른 실시예가 가능하며, 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다.
- [0041] 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, "대상"은 임의의 적용가능한 인간, 동물, 또는 다른 유기체 - 살아있거나 죽은 -, 또는 다른 생물학적 또는 분자 구조 또는 화학적 환경일 수 있고, 대상의 특정 구성요소들, 예를 들어, 본 명세서에서 "관심 부위(area of interest)" 또는 "관심 영역(region of interest)"으로 지칭되는 대상의 특정 위치에 있을 수 있는, 대상의 특정 조직들 또는 유체들(예컨대, 살아있는 대상의 신체의 특정 영역 내의 인간 조직)에 관련될 수 있다.
- [0042] 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, "치료 프로토콜"은 폐색된 혈관에 대한 관류를 복구하는 것과 같이, 환자에서 관찰되는 허혈성 사건을 해결하기 위한 임의의 계획일 수 있다. 예를 들어, 치료 프로토콜은 흡인, 스텐트 회수기 장치, 핀치 회수기 장치, 혈전용해제 주입, 또는 폐색된 혈관에 대한 관류를 복구하기 위한 임의의 다른 기계적, 유체, 또는 다른 수단을 포함할 수 있다. 치료 프로토콜은 하기에서 더 구체적으로 논의되는 바와 같이, 특정 환자에 대한 다수의 인자에 기초하여 개별화될 수 있다.
- [0043] "ASPECT" 점수는 10점 정량적 국소해부학(topographic) CT 스캔 점수를 포함하는 ASPECTS(Alberta Stroke Program Early computed tomography (CT) score)를 의미한다.
- [0044] 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, "mRS"는 뇌졸중 또는 신경학적 장애의 다른 원인을 겪은 사람들의 일상 활동에 있어서의 장애 또는 의존성의 정도를 측정하기 위해 일반적으로 사용되는 척도인 mRS(modified Rankin Scale)를 의미한다. mRS 척도는 0 내지 6에 이르고, 이는 증상 없이 완벽한 건강으로부터 사망으로까지 이른다. 0의 mRS 점수는 증상이 관찰되지 않는 것으로 이해된다. 1의 mRS 점수는, 유의한 장애가 관찰되지 않고 환자는 일부 증상에도 불구하고 모든 일상 활동을 수행할 수 있는 것으로 이해된다. 2의 mRS 점수는 경미한 장애로 이해되며, 환자는 도움 없이 자신의 업무를 돌볼 수 있지만, 모든 이전 활동을 수행할 수는 없다. 3의 mRS 점수는, 환자가 약간의 도움을 필요로 할 수 있지만 도움을 받지 않고 걸을 수 있는 중등도 장애로 이해된다. 4의 mRS 점수는 중등도 중증(moderate severe) 장애로 이해되며, 환자는 도움 없이 자신의 신체적 요구를 처리하거나 도움을 받지 않고 걸을 수 없다. 5의 mRS 점수는 중증 장애인 것으로 이해되며, 환자는 지속적인 간호 및 보살핌, 침상 의존상태(bedridden), 실금을 요구한다. 6의 mRS 점수는 환자가 사망한 것으로 이해된다.
- [0045] 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, 용어 "컴퓨터 단층촬영" 또는 CT는 상이한 각도들로부터 취해진 많은 X-선

측정들의 컴퓨터-처리된 조합들을 이용하여 스캐닝된 물체의 특정 영역들의 단면(단층촬영) 이미지들(가상 "슬라이스들")을 생성하여, 사용자가 절단 없이 물체 내부를 볼 수 있게 하는 하나 이상의 스캔을 의미한다. 본 개시내용의 그러한 CT 스캔은 X-선 CT 뿐만 아니라 많은 다른 유형의 CT, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET) 및 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)을 지칭할 수 있다.

[0046] 본 명세서에 논의된 바와 같이, mTICI(modified treatment in cerebral ischemia) 점수는 혈관내 혈관재형성 후 유동 복구의 양을 분류한다. 구체적으로, mTICI 점수는 2013년 합의 그룹(consensus group)에 의해 최초의 TICI(Thrombolysis in Cerebral Infarction) 척도로부터 개발되었다. 권고사항은 뇌졸중에 대한 혈관내 치료법의 사용 증가를 더 잘 반영하기 위해 명칭 변경을 포함하였고, 표적 혈관 영역의 절반 미만(mTICI 2a) 또는 절반 초과(mTICI 2b)로의 TICI 2 구성성분의 단순화를 포함하였다. 분류: 등급 0: 관류 없음; 등급 1: 초기 폐색을 지나는 순방향(antegrade) 재관류, 그러나 원위 재관류가 거의 없거나 느린, 제한된 원위 분기 충전(distal branch filling); 등급 2; 등급 2a: 폐색된 표적 동맥 이전 허혈성 영역의 절반 미만의 순방향 재관류(예를 들어, 중뇌동맥(MCA)의 하나의 주요 분할 및 그의 영역에서의); 등급 2b: 이전에 폐색된 표적 동맥 허혈성 영역의 절반 초과와 순방향 재관류(예를 들어, MCA의 2개의 주요 분할 및 그 영역들에서의); 등급 3: 모든 원위 분기에서 시각화된 폐색이 없는 상태의, 이전에 폐색된 표적 동맥 허혈성 영역의 완전한 순방향 재관류. 대부분의 경우에 현재의 기술을 사용하여 우수한 비율의 mTICI 2b 또는 3 재관류가 달성될 수 있지만, 많은 경우(예컨대, 대략 20% 이상의 경우)에 혈전제거 장치의 여러 번의 통과 및 조작에도 불구하고 만족스러운 재관류가 달성되지 않는 어려운 경우가 남아 있다. 본 개시내용의 해결책은 현재의 접근법 하에서 대략 20% 이상 배제되는 것을 포함하는 모든 유형의 경우에 대한 시스템 및 방법을 제공한다.

[0047] 이제, 본 개시내용의 태양들의 상세한 설명이 첨부 도면을 참조하여 제공될 것이다. 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 예시로서, 특정 실시예 또는 예를 예시로서 도시한다. 도면을 참조함에 있어서, 여러 도면 전체에 걸쳐 동일한 도면 부호가 동일한 요소를 나타낸다. 일례로서, 도 1은 카테터(2)를 이용한 대퇴 동맥을 통한 혈전 회수 장치(200)를 갖는 환자의 카테터 삽입의 개략도를 도시한다. 예시적인 장치(200)는 증상 발생으로부터 소정 기간(예컨대, 8시간, 12시간, 24시간 등) 내에 허혈성 뇌졸중을 경험하는 환자들에서 혈전을 제거함으로써 신경혈관 내의 혈류를 복구할 수 있다.

[0048] 도 2는 소정의 예시적인 뇌 혈관의 개략도를 도시한다. 혈관(100)은 대동맥이다. 혈관(101)은 완두동맥이다. 혈관(102)은 쇄골하동맥이다. 혈관(103)은 총경동맥이다. 혈관(104)은 내경동맥이다. 혈관(105)은 외경동맥이다. 혈관(106)은 중뇌동맥이다. 혈관(107)은 앞-뇌동맥이다. 도 1의 카테터(2)는 그의 원위 단부가 총경동맥 내에 있는 상태로 도시되어 있다. 본 발명의 보다 상세한 도면에서, 접근 부위의 상세 사항은 도시되지 않을 것이지만, 일반적으로 접근 및 전달은 도 1 및/또는 도 2에 따른다. 또한, 장치(200)는 팔의 혈관구조(요골 또는 상완 동맥)를 통해, 또는 직접 경동맥에 접근함으로써 전달될 수 있다. 장치(200)는 내경동맥, 중뇌동맥의 M1 및 M2 부분들, 척추동맥, 및 뇌바닥동맥과 같은 혈관 내의 전방 및 후방 신경혈관구조에 사용하기 위해 설계될 수 있다. 장치(200)는 다른 신경혈관 혈전-회수 시스템의 방식과 유사한 방식으로 형광투시 안내 하에서 혈관내적으로(endovascularly) 전달될 수 있다.

[0049] 일단 혈관 폐색 부위를 가로지르면, 장치(200)의 스텐트-유사 요소는 전개되어서, 혈전을 포획하고 그것이 회수되게 하여 혈류를 복구하게 된다. 장치(200)는 관절형 페달(articulating petal)들, 및 큰-혈관 폐색의 다음인 AIS를 갖는 환자들에서의 혈류를 복구하기 위해 다양한 혈전 유형을 효과적으로 포획, 보유, 및 제거하기 위한 원위 포획 구역을 갖는, 이중-층 스텐트 회수기일 수 있다. 장치(200)는 2개의 길이, 5x21 mm 및 5x33 mm로 입수가 가능할 수 있다.

[0050] 도 3은 본 개시내용의 예시적인 스텐트 회수기 장치(200)의 일 실시예를 도시한다. 장치(200)는 미국 특허 제 8,777,976호; 제 8,852,205호; 제 9,402,707호; 제 9,445,829호; 및 제 9,642,639호에서 보다 명확하게 기술된 특징들을 포함하는 것으로 이해될 수 있으며, 이들 출원 각각은 그 전체가 본 명세서에 그대로 기재되어 있는 것처럼 참고로 포함된다. 장치(200)는 세장형 샤프트(206)를 가질 수 있다. 샤프트(206)는 동맥의 내부로 연장되는 원위 단부 및 동맥의 외부로 연장되는 근위 단부를 가질 수 있다. 샤프트(206)는 또한 장치(200)가 전개된 후에 혈전을 통한 혈류의 복구를 용이하게 하기 위해 외측 확장가능 부재(202) 및 내측 확장가능 부재(203)를 갖는 그의 원위 단부에서 구성된 혈전 맞물림 부분을 가질 수 있다. 부재들(202, 203)은 전달을 위한 접힌 구성, 및 혈전 회수, 관류의 복구, 및 일반적으로 단편화 보호를 위한 확장된 구성을 갖도록 구성될 수 있다.

[0051] 샤프트(206)는 테이퍼 형성된 와이어 샤프트일 수 있으며, 스테인리스강, MP35N, 니티놀 또는 적합하게 높은 모듈러스 및 인장 강도의 다른 재료로 제조될 수 있다. 샤프트(206)는, 그의 원위 단부에 인접하고 외측 부재 및

내측 관형 부재의 근위에 있는 코일(204)을 갖는다. 코일은 저마찰 재료로 코팅될 수 있거나 외측 표면 상에 위치된 중합체 재킷을 가질 수 있다. 슬리브(205)는 코일(204)에 인접한 샤프트(206) 상에 위치될 수 있다. 슬리브(205)는 중합체일 수 있고, 샤프트(206)의 테이퍼 형성된 섹션 위에 위치될 수 있다.

[0052] 외측 부재(202)는 마이크로카테터로부터의 해제 시 내측 관형 부재(203)의 직경보다 큰 직경으로 자가-확장되도록 구성된다. 외측 부재(202)의 확장은 혈관에 대한 관류를 복구하는 목적을 위해 확장 동안에 혈전의 압축 및/또는 변위를 야기한다. 방사선 불투과성 코일(208)(이는 백금 또는 금 또는 이들의 합금일 수 있음)이 부재(203)의 원위 단부 위에 위치되고 외측 부재(202)의 원위 칼라(209)에 맞닿아 있으며, 여기서 그것은 접착제 조인트에 의해 칼라(209)에 연결된다. 외측 부재(202)의 입구 개구들은 혈전에 이용가능한 1차 이동 자유도를 제공할 수 있으며, 따라서 외측 부재(202)의 확장은 혈전을 수용 공간(211) 내로 가압하고 외측 부재(202)는 혈전을 수용하기 위한 다수의 입구 입(inlet mouth)을 가질 수 있다. 선택적으로 확장된 원위 스트럿(210)이 내측 부재(203)와 함께 포함될 수 있고, 혈전 또는 혈전 조각들의 배출을 방지하기 위해 추가의 3차원 필터로서 기능할 수 있다.

[0053] 도 4를 참조하면, 피브린 풍부 혈전을 제거하도록 구성될 수 있는 본 개시내용의 실시예에 따른 예시적인 핀칭 회수기 장치(300)가 도시되어 있다. 장치(300)는 미국 특허 제16/021,505호에서 보다 명확하게 기술된 특징들을 포함하는 것으로 이해될 수 있으며, 이는 그 전체가 본 명세서에 그대로 기재되어 있는 것처럼 참고로 포함된다. 장치(300)는 근위 핀치 섹션(321), 원위 섹션(322), 원위 마커 코일(324) 및 방사선 불투과성 마커(325)를 포함할 수 있다. 근위 핀치 섹션(321)은 하기의 특징들을 갖는 나선형 형상으로 열 고정될 수 있다: 나선형 피치 - 14 mm(10 내지 25 mm의 범위 내에서); 나선 외경 - 5 mm(4.0 내지 10 mm의 범위 내에서); 그리고, 나선형은 전형적으로 360° 곡선을 형성할 수 있거나, 또는 180 내지 720° 범위일 수 있다. 원위 배럴 섹션(322)의 길이방향 중심 축은 섹션들 사이의 균일한 (낮은 변형률의) 연결을 달성하는 것을 돕도록 나선형의 중심선으로부터 오프셋될 수 있다.

[0054] 장치(300)는 구속된 전달 구성, 확장된 혈전 맞물림 전개된 구성, 및 적어도 부분적으로 구속된 혈전 핀칭 구성을 갖는 확장가능 구조물을 가질 수 있으며, 이에 의해 확장가능 구조물의 적어도 일부분은 확장 전개된 구성에서 혈전과 맞물리도록 그리고 전개된 구성으로부터 혈전 핀칭 구성으로의 이동 시 혈전을 핀칭하도록 구성된다. 장치(300)의 원위 단부는 배럴 섹션의 근위 면에 수직이도록 배향된 나선형 섹션을 가질 수 있다. 이러한 배향에서, 나선형 섹션을 배럴 섹션에 연결하는 스트럿들 둘 모두는 길이가 동일하고, 열 형성 맨드릴 상의 절단 패턴 배향에 상관없이 동등한 레벨의 변형률을 갖는다. 다른 실시예에서, 나선형 섹션은 배럴 섹션에 대해 일정 각도로 배향될 수 있다. 장치(300)는 방사선 불투과성 마커들(325)의 엇갈림 뿐만 아니라 마커들의 길이방향 엇갈림을 포함할 수 있다. 일부 경우에서 장치(300)의 핀치 섹션의 근위 단부는 기계적 로킹 시스템을 사용하여 샤프트(장치(200)와 유사함)에 부착된다.

[0055] 도 5를 참조하면, 방법(500)의 일 실시예의 그래픽 개요가 도시된다. 알 수 있는 바와 같이, 방법(500)의 하나의 단계는 혈전 분석(510)을 포함할 수 있다. 혈전 분석(510)은 환자의 임상 병력, 뇌졸중 중증도, 예컨대 미국 국립 보건원 뇌졸중 중증도(National Institute of Health Stroke Severity, NIHSS) 임상 검사 및/또는 신경 검사를 고려하는, 다양한 단계들 중 일부 또는 전부를 제한 없이 포함할 수 있다. 혈전 분석의 단계(510)는 또한 ASPECTS(Alberta stroke program early CT score), 및 소프트웨어를 사용한 ASPECTS의 자동 평가(e-ASPECTS)와 같은 뇌졸중 중증도를 분석하기 위한 정량적 방법을 포함하는, 혈액 검사, 비-조영 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔을 포함할 수 있다.

[0056] 환자의 임상 병력은 다음과 같은 인자들을 포함할 수 있다: 환자가 18세와 85세 사이인지 여부; 0 또는 1의 mRS 점수; 내경동맥(ICA)의 폐색(T 또는 L 폐색을 포함함)의 혈관조영 확인, M1 또는 M2 MCA, VA, 또는 0 내지 1의 mTICI 유동을 갖는 BA; MRI 기준: 시각적으로 평가된 확산 제한의 부피 ≤ 50 mL; 기준선 CT 또는 CTA-소스 이미지들 상의 6 내지 10의 ASPECTS 점수, 또는 상당히 낮춰진 CBV의 부피 ≤ 50 mL를 포함하는 CT 기준; 6개월 미만일 가능성이 있는 기대 수명; 임신했거나 모유 수유중인 여성; 조영제에 대한 심각한 알레르기 병력; 치료 시 알려진 니켈 알레르기; 치료 시 알려진 코카인의 현재 사용; 환자가 지난 3개월 내에 뇌졸중을 앓았음; 환자가 NIHSS 점수 <8 또는 >25 를 나타내거나, 임상적으로 유의한 연속된 혼수상태에 있는 것으로 의사에 의해 평가됨; 국제표준화비율(International Normalized Ratio, INR) > 3.0 인 와파린 항응고제 또는 임의의 신규 항응고제의 사용; 혈소판 수 $< 50,000/\mu\text{L}$; 글루코스 < 50 mg/dL; 임의의 공지된 출혈성 또는 응고 결핍; 혈청 크레아티닌 > 3.0 또는 사구체 여과율(Glomerular Filtration Rate, GFR) < 30 인 불안정성 신부전; 마지막 48시간 이내에 직접 트롬빈 억제제를 받은 환자; 적합할 정상(normal to be eligible)의 1.5배 미만인 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time, PTT); 나타날 시 중증 고혈압을 갖는 환자(SBP > 220 mmHg 및/또는 DBP

> 120 mm Hg); 뇌혈관염; 개선중인 신경학적 상태; 양측 뇌졸중 또는 다수의 영역에서의 뇌졸중을 암시하는 임상 증상; 뇌졸중으로 인한 진행 중인 발작; 활성 전신 감염의 증거; 전이가 있는 암; 나타날 시 최근 출혈의 CT 또는 MRI 증거; 종괴 효과(mass effect) 또는 두개내 종양(작은 수막종 제외)을 보여주는 기준선 CT 또는 MRI; 대동맥 박리의 의심, 추정되는 폐혈성 색전, 또는 세균성 심내막염의 의심; 치료를 필요로 하거나 폐색 부위로의 접근을 방지하는 근위 혈관 내의, 협착증 또는 임의의 폐색; 추가의 또는 두개내 뇌동맥에서의 절개의 증거; 및/또는 다수의 혈관 영역에서의 폐색(예를 들어, 양측 전방 순환, 또는 전방/후방 순환).

- [0057] 단계(510)는 또한 이중 에너지 CT 스캐닝을 포함할 수 있으며, 이에 의해 하나의 정상 X-선 및 또한 제2의 덜 강력한 X-선이 동시에 사용되어 이미지들을 만든다. 2개의 X-선은 상이한 튜브 전위들을 사용하여 상이한 스펙트럼들을 생성할 것이다. 단계(510)는 또한 미국 특허 출원 제16/001,427호에 기술된 바와 같이 CT 스캐닝을 사용하는 접근법을 포함할 수 있으며, 이는 그 전체가 본 명세서에 그대로 기재되어 있는 것처럼 참고로 포함된다.
- [0058] 단계(510)는 또한 혈전을 평가하기 위해 환자의 뇌의 MRI 및/또는 진보된 MR 이미지를 포함할 수 있다. 진보된 MR 이미지들은 선택된 영역 내의 물 분자 이동의 자유도, 미세혈관 완전성 및 혈액학적 특성들, 및 혈전의 화학적 구성을 평가하는 정교한 자기 공명 영상 기법들을 포함할 수 있다. 진보된 MR은 관류 영상, 확산-가중 영상, 및 MR 분광법 뿐만 아니라 자기 공명 혈관조영술, 및/또는 자기 공명 정맥조영술을 포함할 수 있다.
- [0059] 단계(510)는 또한 진보된 MR 시퀀스들, 예컨대, T1-가중 영상, T2-가중 영상, 확산 가중 영상(diffusion weighted imaging, DWI), 양성자 밀도 영상, 유체 감쇠 반전 회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR), 짧은 T1 반전 복구(Short T1 inversion recovery, STIR), 관류 영상, 겹보기 확산 계수 맵(apparent diffusion coefficient maps, ADC), 경사 에코 영상(gradient echo imaging, GRE), 포스트-가돌리늄 향상 스캔(Post-Gadolinium enhancement scan), 및/또는 T2 이완 시간을 포함할 수 있다.
- [0060] 단계(510)는 또한 경동맥 초음파, 뇌혈관 조영상, 심초음파, 혈관내 초음파(IVUS), 및/또는 광학 간섭 단층촬영(OCT)을 포함할 수 있다.
- [0061] 단계(510)는 또한 하나 이상의 혈액 검사 뿐만 아니라 환자의 비-조영 및/또는 조영 CT 스캔을 포함할 수 있는데, 이는 뇌의 구조를 보고 혈전 또는 혈전들을 평가하기 위한 뇌 영역을 포함하며, 이는 특히 환자에 대해 준비가 필요하지 않기 때문이다.
- [0062] 단계(510)는 또한 근적외선 분광법(NIR) 및/또는 라만 분광법과 같은 분광 기법들을 포함하여, 혈전 및 대응하는 혈관구조 상의 하나 이상의 위치에서 판독들을 취하여 각각의 폐색의 화학적 조성 및 물리적 특성들에 관련된 스펙트럼을 생성할 수 있다. 이러한 점에서, 스펙트럼 대역들에 포함된 정보는 시험되는 재료의 성질의 거의 즉각적인 분석을 제공하도록 해석될 수 있다. 소정 실시예에서, NIR 및/또는 라만 분광법과 연관된 기구는 단계들(520, 530, 및/또는 540)과 관련하여 폐색 부위로 전달되는 전달 시스템과 연관된 마이크로카테터 내에 포함될 수 있다.
- [0063] 소정 실시예에서, 단계(510)에서, 폐색은 NIR 또는 라만 분광광도계에 연결된 광섬유 다발 코어를 갖는 카테터를 사용하여 생체 내에서 스캐닝될 수 있다. 카테터의 원위 단부는, 광섬유를 통해 분광광도계로부터 나오는 광이 혈관의 벽을 향해 90° 반사될, 45°로 설정된 미러를 가질 수 있다. 산란되고 반사되는 광은 동일한 미러 및 광섬유 다발을 통해 분광광도계로 다시 투과될 수 있다. 투과된 광의 스펙트럼이 생성될 수 있고, 이 정보는 광이 반사된 재료의 조성을 예측하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 혈전 및 혈관의 벌크 조성에 대응하는 화학적 정보는 전자기 스펙트럼의 근적외선 부분의 광 흡수로부터 해독될 수 있고, 혈전 내의 RBC, 물, 피브리린, 혈소판 등의 상대적 조성 및 혈관 내에서의 아래에 놓인 죽종의 존재를 측정하는 데 사용될 수 있다. 이 실시예에서 검출될 수 있는 물리적 정보는 광의 산란 및 확산에 기인하는 혈전의 조밀도(compactness) 및 조직과 관련될 수 있다.
- [0064] 단계(510)는 또한 각각의 통과 후에 스텐트 회수기로 둘러싸일(embedded) 수 있는 내용물을 분석하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 통과 후에, 소정 실시예에서, 혈전 또는 그 조각들은, 그와 연관된 기준을 결정하기 위해 시험관 내에서 분석될 수 있다. 예를 들어, 적혈구 수, 백혈구 수, 혈청 수준, 피브리린 수준 등이 혈전을 분류하기 위해 확립될 수 있다. 이어서, 혈전의 샘플이 추가 시술들에 사용되는 적절한 장치의 선택을 돕기 위해 시각적 또는 촉각적 분석을 거칠 수 있다.
- [0065] 분석 단계(510)의 결과로서, 유리하게는, 출혈성 뇌졸중의 존재의 배제를 포함하여, 다음과 같은 정성적 및 정량적 용어 둘 모두에서의 혈전의 분류를 허용하는 혈전 조성의 표시가 제공될 수 있다. 이러한 정보는 세포 구

성성분, 세포의 구성성분, 형태, 구성성분들의 조직 및 분포, 투과성, 접착성, 수분 함량, 분해 저항성, 피브린 가교결합 밀도, 섬유 직경, 모듈러스, 변형률, 변형(예컨대, 탄성, 플라스틱, 점탄성), 압축성, 및/또는 파단 거동을 포함할 수 있다. 이러한 표시들의 예시적인 표가 본 명세서에서 제한 없이 제공되고, 다른 정성적 및/또는 정량적 표시들이 본 명세서에 개시된 실시예들에서 사용하기 위해 고려된다:

분류 파라미터	범위	시술 520, 530, 540 표시기
고밀도 중너동맥 경후(HMCAS)	대측성 혈관과 관련한 존재 또는 부재	존재: 흡인(520) 및 스텐트 회수기(530)를 암시함 부재: 핀치 회수기(540)를 암시함
혈관 차화 경후(Susceptibility Vessel Sign, SVS) 또는 블루밍 아티팩트(blooming artefact, BA)	대측성 혈관과 관련한 존재 또는 부재	존재: 흡인(520) 및 스텐트 회수기(530)를 암시함 부재: 핀치 회수기(540)를 암시함
카테터 혈관조영술, 촉각적 피드백	혈전을 통과하는 데 필요한 주관적인 힘	높음: 핀치 회수기(540)를 암시함 낮음: 흡인(520) 및 스텐트 회수기(530)를 암시함
카테터 혈관조영술, 재소통의 성공	시도 횟수, ≥ 1	> 1 : 핀치 회수기(540)를 암시함
혈전 회수, 육안적인 형태에서의 색상	백색(전혀 없음(devoid) 또는 RBC)으로부터 암적색(완전(full) 또는 RBC)	백색에 더 가까움: 핀치 회수기(540)를 암시함 암적색에 더 가까움: 흡인(520) 또는 스텐트 회수기(530)를 암시함
혈전 회수, 촉각적 피드백	연성이고 부서지기 쉬운 것으로부터, 견고하고 응집성임	견고한 혈전: 핀치 회수기(540)를 암시함 연성이고 부서지기 쉬운 혈전: 흡인(520), 스텐트 회수기(530)를 암시함

[0066]

[0067]

단계(510)는 전술한 혈전 분석 실시예들 중 하나 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단계(510)는 CT 스캔 및 MRI 스캔의 기준을 분석하는 것, 각각에서 분석된 데이터를 비교하여 적혈구 함량, 백혈구 함량의 수준들, 피브린의 수준들, 혈소판의 수준들, 수화의 수준들, 혈전 크기, 혈전 형상, 혈관구조 내의 혈전 위치 등을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 단계(510) 이후의 분류에 따라, 치료 프로토콜은 단계(520, 530, 및/또는 540)가 수행되는지 여부를 지시하는 환자에 대해 개별화될 수 있으며, 이는 유리하게는 상황들에서, 특히 급성 허혈성 뇌졸중 치료의 맥락에서, 효과적이지 않은 시술들을 시도함에 있어서 이용가능한 기간으로부터 시간의 불필요한 사용을 회피한다. 예를 들어, 적혈구 수 및/또는 피브린 수준들이 혈전이 피브린-풍부 및/또는 혈소판 풍부인 것으로 분류되게 하는 경우, 단계(540)는 피브린-풍부 및/또는 혈소판 풍부 혈전을 제거하고 회수하도록 작동가능한 장치에 대해 수행될 수 있다. 단계(510)의 결과는 또한 어떠한 조치도 취하지 않거나, 또는 단계들(520, 530, 및/또는 540) 중 하나 이상을 구현하는 결정일 수 있다.

[0068]

일부 실시예에서, 방법(500)의 단계(520)는 본 명세서에 참고로 포함된 W02015/0189354A호에 기술된 장치 및 대응하는 시스템을 포함하는, 본 개시내용의 실시예에 따른 카테터 및/또는 주사기 및/또는 하나 이상의 전기기계식 펌프를 통한 혈전의 흡인을 포함할 수 있다. 단계(520)는 또한 혈전 분석(510)의 단계로부터의 정보(예컨대, 분류)에 기초하여 개시될 수 있다.

[0069]

일부 실시예에서, 단계(530)는 본 개시내용의 실시예에 따라 급성 뇌졸중에서의 두개내 큰 혈관 재소통을 위해 본 개시내용의 스텐트 회수기를 환자의 혈관구조 내로 도입하는 단계를 포함할 수 있다. 예시적인 스텐트 회수기는 장치(200)를 포함할 수 있다. 단계(530)는 또한 혈전 분석(510)의 단계로부터의 정보에 기초하여 개시될 수 있다.

[0070]

단계(540)는 혈관구조 내로 핀치 회수기를 도입하는 것을 포함할 수 있으며, 이는 혈전 분석(510)에 의해 또한 알려질 수 있고, 장치(300)에 관하여 전술된 바와 같은 장치 및 대응하는 시스템을 포함한다. 단계(540)와 연관된 핀치 회수기는 그것의 확장가능 요소가 완전히 확장된 구성으로부터 적어도 부분적으로 접힘에 따라 혈관 몸체의 적어도 일부분을 핀칭하도록 혈관구조를 통해 혈전 부위로 전달되도록 작동가능할 수 있다. 핀치 장치의 확장가능 요소는 혈전의 적어도 일부분과 접촉하면서, 세장형 부재의 위치를 고정되게 유지하고 혈전의 적어도 일부분을 핀칭하기 위해 장치의 핀칭 하위구조를 달성하고 혈전 회수 장치 및 핀칭된 폐색 혈전을 환자로부터 후퇴시키도록 구성될 수 있다. 단계(540)는 또한 혈전 분석(510)의 단계로부터의 정보에 기초하여 개시될 수 있다.

[0071]

방법(500)의 단계들 각각은, 방법(500)의 단계들 중 임의의 단계로부터의 정보가 치료중인 혈전에 대한 정보에 의존하여 실행되게 하도록, 피드백 루프에서 혈전 분석(510)과 동시에 수행될 수 있다. 혈전 분석(510)은 도 6 내지 도 11에서 보다 구체적으로 논의되는 예시적인 시스템 및 방법에 의해 수행될 수 있다. 그러나, 이들 도면에 도시된 실시예들은 결코 제한적이지 않으며, 다른 혈전 분석 접근법들이 본 개시내용에 포함되는 것으로서 고려된다.

[0072]

도 6을 참조하면, 방법(500)의 일 실시예의 그래픽 개요가 도시된다. 알 수 있는 바와 같이, 방법(600)의 하나

의 단계는 혈관 내에 존재하는 혈전의 분류(610)를 포함할 수 있다. 분류(610)는 방법(500)의 혈전 분석에 관하여 이전에 기술된 실시예들 중 하나 이상에 기초하여 기준을 분석함으로써 수행될 수 있다. 분류(610)는 하나 이상의 사전결정된 분류 중에서 선택될 수 있다. 예를 들어, 혈전의 분류들은 피브린, 적혈구, 백혈구, 혈청, 마찰 등의 수준들 또는 농도를 포함할 수 있다.

[0073] 방법(600)의 단계(620)는 분류(610)에 채용된 방법에 따라, 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서, 혈전의 하나 이상의 측정을 취하는 것을 포함할 수 있다. 일단 측정(620)이 취해지면, 평가 단계(630)는 조직병리학 연관(650) 및/또는 개별화된 치료, 혈관에 대한 관류를 복구하기 위한 장치 선택, 및 대응하는 결과(640)의 단계를 위해 수행될 수 있다.

[0074] 도 7을 참조하면, 특정 혈전 분석 실시예의 방법(600)의 일 실시예의 그래픽 개요가 도시된다. 볼 수 있는 바와 같이, 방법(600)의 하나의 단계는 혈관 내의 혈전의 비-조영 CT를 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 비-조영 CT는 정성적으로 고밀도 중뇌동맥 경후(HMCAS)에 대해 그리고 정량적으로 하운스필드 단위(HU)에서를 포함하여, 대측성 혈관과 비교된다. 방법(700)의 이러한 분석에 기초하여, 혈전 내에 존재하는 것이 적혈구(RBC) 풍부 구조 또는 피브린-풍부 구조인지가 결정될 수 있는데, 이는 혈전은 RBC 풍부 또는 피브린 풍부일 수 있기 때문이다. 방법(700)의 생체 내 분석 후, 혈전이 RBC 풍부인 것으로 결정되는 경우, 본 개시내용의 스텐트 회수기를 사용한 혈전제거의 결과는 유리할 수 있을 것이다. 반대로, 방법(700)의 생체 내 분석 후, 혈전이 피브린 풍부인 것으로 결정되는 경우, 본 개시내용의 스텐트 회수기를 사용한 혈전제거의 결과는 불리할 수 있을 것이고, 대신에 핀치 회수기가 바람직할 수 있다.

[0075] 도 8을 참조하면, 특정 혈전 분석 실시예의 방법(800)의 일 실시예의 그래픽 개요가 도시된다. 볼 수 있는 바와 같이, 방법(800)의 하나의 단계는 혈관 내의 혈전의 뇌 MRI 및/또는 진보된 MR을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 뇌 MRI 및/또는 진보된 MR은, 블루밍 아티팩트(BA), T2 가중 경사 에코(GRE), MRA, 및 혈관 자화 경후에 대해 정성적으로를 포함하여, 대측성 혈관과 비교된다. 방법(800)의 이러한 분석에 기초하여, 혈전 내에 존재하는 것이 적혈구(RBC) 풍부 구조 또는 피브린-풍부 구조인지가 결정될 수 있다. 방법(800)의 생체 내 분석 후, 혈전이 RBC 풍부인 것으로 결정되는 경우, 본 개시내용의 스텐트 회수기를 사용한 혈전제거의 결과는 유리할 수 있을 것이다. 반대로, 방법(800)의 생체 내 분석 후, 혈전이 피브린 풍부인 것으로 결정되는 경우, 본 개시내용의 스텐트 회수기를 사용한 혈전제거의 결과는 불리할 수 있을 것이고, 대신에 핀치 회수기가 바람직할 수 있다.

[0076] 도 9를 참조하면, 특정 혈전 분석 실시예의 방법(800)의 일 실시예의 그래픽 개요가 도시된다. 알 수 있는 바와 같이, 방법(800)의 하나의 단계는 뇌의 조영 증강 CT 스캔을 수행하는 것을 포함할 수 있으며, 이에 의해 스캔에 따라, 본 개시내용의 방법론들의 하나 이상의 단계를 개시하기 위해 큰 혈관 폐색(LVO)이 존재하는지 아닌지가 결정될 수 있다.

[0077] 도 10을 참조하면, 특정 혈전 분석 실시예의 방법(1000)의 일 실시예의 그래픽 개요가 도시된다. 볼 수 있는 바와 같이, 방법(900)의 하나의 단계는 폐색된 혈관의 내부, 또는 루멘을 시각화하기 위한 카테터 혈관조영술을 포함할 수 있다. 이러한 시각화에 기초하여, 방법(1000)은 혈전이 축각적인지 또는 다른 물리적 특성들을 나타내는지 결정할 수 있다. 그 결과, 각각의 혈관의 비틀림 및 혈전의 가시화된 특성들의 결과를 포함하여, 혈전의 회수에 대한 어려움이 있을 것인지 여부가 결정될 수 있다. 예를 들어, 혈전의 축각이 피브린 풍부 구성에 관련되었다고 결정되는 경우, 이는 관류를 복구하기 위한 정확한 치료 프로토콜이 하나 이상의 회수기 장치(예컨대, 스텐트 회수기 및/또는 핀치 회수기)의 다수의 통과일 수 있다는 것을 지시할 수 있다. 하나의 회수기가 가시화된 혈전의 부분들을 회수할 수 있는 반면, 다른 회수기는 나머지를 회수할 수 있다는 것이 또한 고려된다.

[0078] 도 11을 참조하면, 특정 혈전 분석 실시예의 방법(1000)의 일 실시예의 그래픽 개요가 도시된다. 볼 수 있는 바와 같이, 방법(1100)의 하나의 단계는 폐색된 혈관의 내부, 또는 루멘을 시각화하기 위한 카테터 혈관조영술을 포함할 수 있다. 이러한 시각화에 기초하여, 방법(1100)은 혈전을 시각화할 수 있을 뿐만 아니라 혈전이 축각적인지 또는 다른 물리적 특성들을 나타내는지 결정할 수 있다. 그 결과, 예를 들어, 색상 또는 견고성에 기초하여 혈전의 특징들이 결정될 수 있고, 이는 혈전의 회수에 대한 어려움의 정도를 나타내는 단서일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 혈전의 견고성 또는 시각화된 회끄무레한 색은 혈전이, RBC 풍부가 아닌, 피브린 풍부인 것으로서 분류되어야 함을 나타낼 수 있다. 이러한 분석에 따라, 적절한 치료 프로토콜은 혈관에 대한 관류를 복구하도록 선택될 수 있다.

[0079] 도 12는 혈전 분석 단계 동안 뇌 MRI가 수행되는 일 실시예의 예를 도시한다. 조작자 콘솔(1210), MRI 실시간

제어 시퀀서(1252), 및 MRI 서브시스템(1254)에 결합된 데이터 획득 및 디스플레이 컴퓨터(1250)를 포함하는 MRI 시스템(1200). MRI 서브시스템(1254)은 XYZ 자기 경사 코일들 및 관련 증폭기들(168), 정적 Z-축 자석(1269), 디지털 RF 송신기(1262), 디지털 RF 수신기(1260), 송신/수신 스위치(1264), 및 RF 코일(들)(1266)을 포함할 수 있다. MRI 서브시스템(1254)은 예를 들어 본 개시내용의 다양한 실시예에 따른 자기 공명 영상 시퀀스들을 구현하기 위해, 이미징될 대상(P)에서의 자기 공명 현상을 자극하는 자기 및 무선 주파수 필드를 생성하도록 제어 시퀀서(1252)에 의해 실시간으로 제어될 수 있다. 대상(P)의 관심 부위(A)(본 명세서에서 "관심 영역"으로도 지칭될 수 있음)의 조영 증강 이미지가 디스플레이(1258) 상에 보여질 수 있다. 디스플레이(1258)는 모니터, 프린터, 또는 데이터 저장소 또는 심지어 모바일 장치를 포함하는 다양한 출력 인터페이스를 통해 구현될 수 있다.

[0080] 관심 부위(A)는 대상(P)의 혈전과 연관된 뇌의 영역에 대응한다. 도 12의 예시적인 실시예에 도시된 관심 부위는 뇌 영역에 대응하지만, 본 명세서에 제시된 본 개시내용의 다양한 태양을 구현하는 목적을 위한 관심 부위는 뇌 영역으로 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 다양한 실시예에서 관심 부위가 다양한 생리학적 특성과 연관된 대상(P)의 다양한 영역을 포함할 수 있다는 것을 인식하고 이해해야 한다.

[0081] 다양한 유형의 시판되는 의료 영상 시스템들 및 구성요소들을 포함하는 임의의 수 및 유형의 컴퓨터 기반 의료 영상 시스템들 또는 구성요소들이 본 개시내용의 소정 태양을 실시하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 예시적인 실시예들과 관련하여 본 명세서에 기술된 바와 같은 시스템들은 MRI 구현들 또는 도 12에 도시된 특정 시스템으로 특별히 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 하나 이상의 실시예에 따라 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 데이터 획득 또는 데이터 수집 단계는 관심 부위에 대응하는 이미징 데이터와 같은 데이터를 획득, 수집, 수신, 또는 달리 얻는 것을 포함할 수 있다. 예로서, 데이터 획득 또는 수집은 데이터 획득 장치를 통해 데이터를 획득하는 것, 온-사이트 또는 오프-사이트 데이터 획득 장치로부터, 또는 다른 데이터 수집, 저장, 또는 처리 장치로부터 데이터를 수신하는 것을 포함할 수 있다. 유사하게, 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 시스템의 데이터 획득 또는 데이터 수집 장치는 데이터를 획득, 수집, 또는 달리 얻도록, 또는 시스템 내의 데이터 획득 장치, 온-사이트 또는 오프-사이트에 위치한 독립적인 데이터 획득 장치, 또는 다른 데이터 수집, 저장, 또는 처리 장치로부터 데이터를 수신하도록 구성될 수 있다.

[0082] 도 13은 혈전 분석 및/또는 혈전 분류 및/또는 환자를 위한 치료 프로토콜을 개별화하는 것을 포함하는, 본 명세서에 기술된 하나 이상의 실시예에 따른, 본 개시내용의 태양들을 구현할 수 있는 일반적인 컴퓨팅 시스템을 보여주는 컴퓨터 아키텍처 다이어그램이다. 컴퓨터(1300)는 본 개시내용의 실시예들과 연관된 하나 이상의 기능을 수행하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터(1300)는 혈전 분석 및/또는 분류 및/또는 각각의 환자를 위한 개별화 치료 프로토콜에 관련된 본 명세서에 개시된 실시예들과 연관된 이미징을 렌더링하기 위해 동작들을 수행하도록 구성될 수 있다. 컴퓨터(1300)는 단일 컴퓨팅 장치 또는 다수의 연결된 컴퓨팅 장치로 형성된 컴퓨팅 시스템 내에서 구현될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 컴퓨터(1300)는 처리 및/또는 저장 자원들이 다수의 장치 사이에 분산될 수 있는 다양한 분산 컴퓨팅 태스크를 수행하도록 구성될 수 있다. 도 13에 도시된 시스템의 데이터 획득 및 디스플레이 컴퓨터(1350) 및/또는 조작자 콘솔(1310)은 컴퓨터(1300)의 하나 이상의 시스템 및 구성요소를 포함할 수 있다.

[0083] 도시된 바와 같이, 컴퓨터(1300)는 처리 유닛(1302)("CPU"), 시스템 메모리(1304), 및 메모리(1304)를 CPU(1302)에 결합하는 시스템 버스(1306)를 포함한다. 컴퓨터(1300)는 프로그램 모듈들(1314)을 저장하기 위한 대용량 저장 장치(1312)를 추가로 포함한다. 프로그램 모듈들(1314)은 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서 하나 이상의 혈전을 분석 및/또는 분류할 뿐만 아니라, 본 명세서에서 논의된 환자의 치료를 개별화하도록 작동가능할 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터(1300)로 하여금 본 개시내용의 도면들 중 임의의 것에 기술된 바와 같이 환자의 혈전으로 야기하기 위해, 프로그램 모듈들(1314)은, 예를 들어 관심 부위의 자기 공명 영상에 대응하는 이미지 데이터를 획득하고/하거나 처리하기 위해, 본 명세서에 기술된 바와 같은 데이터 획득 및/또는 처리 기능을 수행하기 위한 이미징 애플리케이션(1318)을 포함할 수 있다. 컴퓨터(1300)는 본 개시내용의 다양한 실시예에 따른 자기 공명 영상의 구현으로부터의 획득된 데이터와 같은 이미징-관련 데이터(1322)를 포함할 수 있는 데이터를 저장하기 위한 데이터 저장소(1320)를 포함할 수 있다.

[0084] 대용량 저장 장치(1312)는 버스(1306)에 연결된 대용량 저장 제어기(도시되지 않음)를 통해 CPU(1302)에 연결된다. 대용량 저장 장치(1312) 및 그의 연관된 컴퓨터 저장 매체는 컴퓨터(1300)를 위한 비휘발성 저장소를 제공한다. 본 명세서에 포함된 컴퓨터 저장 매체의 설명이 하드 디스크 또는 CD-ROM 드라이브와 같은 대용량 저장 장치를 지칭하지만, 컴퓨터 저장 매체는 컴퓨터(1300)에 의해 액세스될 수 있는 임의의 이용가능한 컴퓨터 저장

매체일 수 있다는 것을 당업자는 이해해야 한다.

[0085] 제한이 아닌 예로서, 컴퓨터 저장 매체들(본 명세서에서 "컴퓨터 판독가능 저장 매체" 또는 "컴퓨터 판독가능 저장 매체들"로도 지칭됨)는 컴퓨터 저장 명령어, 데이터 구조, 프로그램 모듈, 또는 다른 데이터와 같은 정보의 저장을 위한 임의의 방법 또는 기술로 구현된 휘발성 및 비휘발성의, 탈착가능 및 탈착불가능 매체들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터 저장 매체들은 RAM, ROM, EPROM, EEPROM, 플래시 메모리 또는 기타 솔리드 스테이트 메모리 기술, CD-ROM, DVD(digital versatile disk), HD-DVD, BLU-RAY, 또는 기타 광학 저장소, 자기 카세트, 자기 테이프, 자기 디스크 저장소 또는 기타 자기 저장 장치, 또는 원하는 정보를 저장하는 데 사용될 수 있고 컴퓨터(1300)에 의해 액세스될 수 있는 임의의 기타 매체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 "컴퓨터 저장 매체들", "컴퓨터 판독가능 저장 매체" 또는 "컴퓨터 판독가능 저장 매체들"은 일시적 신호들을 포함하지 않는다.

[0086] 다양한 실시예에 따르면, 컴퓨터(1300)는 버스(1306)에 연결된 네트워크 인터페이스 유닛(1310)을 통해 네트워크(1316)를 통해 다른 로컬 또는 원격 컴퓨터들에 대한 연결들을 사용하여 네트워크화된 환경에서 작동할 수 있다. 네트워크 인터페이스 유닛(1310)은 컴퓨팅 장치 입력들 및 출력들을, 하나 이상의 적합한 네트워크들 및/또는 연결들, 예컨대 LAN(local area network), WAN(wide area network), 인터넷, 셀룰러 네트워크, 무선 주파수(RF) 네트워크, 블루투스-지원 네트워크, Wi-Fi 지원 네트워크, 위성 기반 네트워크, 또는 외부 장치들 및/또는 시스템들과의 통신을 위한 기타 유선 및/또는 무선 네트워크들에 연결하는 것을 용이하게 할 수 있다.

[0087] 컴퓨터(1300)는 또한 다수의 입력 장치 중 임의의 것으로부터의 입력을 수신 및 처리하기 위한 입력/출력 제어기(1308)를 포함할 수 있다. 입력 장치들은 키보드, 마우스, 스타일러스, 터치스크린, 마이크로폰, 오디오 캡처 장치, 및 이미지/비디오 캡처 장치 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 최종 사용자는 입력 장치들을 이용하여, 컴퓨터(1300)에 의해 수행되는 다양한 기능을 관리하기 위한 사용자 인터페이스, 예를 들어 그래픽 사용자 인터페이스와 상호작용할 수 있다. 버스(1306)는 처리 유닛(1302)이 대용량 저장 장치(1312) 또는 다른 컴퓨터 저장 매체로의/로부터의 코드 및/또는 데이터를 판독할 수 있게 할 수 있다.

[0088] 컴퓨터 저장 매체들은 반도체, 자기 재료, 광학체 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 기술을 사용하여 구현되는 저장 요소 형태의 장치를 나타낼 수 있다. 컴퓨터 저장 매체들은, RAM, ROM, 플래시, 또는 다른 유형의 기술로서 특성화되든지 간에, 메모리 구성요소들을 나타낼 수 있다. 컴퓨터 저장 매체들은 또한, 하드 드라이브로서 구현되든 그렇지 않든, 2차 저장소를 나타낼 수 있다. 하드 드라이브 구현들은 솔리드 스테이트로서 특성화될 수 있거나, 자기-인코딩된 정보를 저장하는 회전 매체를 포함할 수 있다. 이미징 애플리케이션(1318)을 포함하는 프로그램 모듈들(1314)은, 처리 유닛(1302) 내에 로딩되고 실행될 때 컴퓨터(1300)로 하여금 본 개시내용의 도면들에 도시된 하나 이상의 실시예와 연관된 기능들을 제공하게 하는 명령어들을 포함할 수 있다. 프로그램 모듈들(1314)은 또한, 컴퓨터(1300)가 본 설명 전반에 걸쳐 논의된 구성요소, 흐름, 및 데이터 구조를 사용하여 전체 시스템 또는 동작 환경 내에 참여할 수 있는, 다양한 툴 또는 기법을 제공할 수 있다.

[0089] 일반적으로, 프로그램 모듈들(1314)은, 처리 유닛(1302) 내에 로딩되고 실행될 때, 처리 유닛(1302) 및 전체 컴퓨터(1300)를 범용 컴퓨팅 시스템으로부터 특수 목적 컴퓨팅 시스템으로 변환할 수 있다. 처리 유닛(1302)은 임의의 수의 상태들을 개별적으로 또는 집합적으로 가정할 수 있는 임의의 수의 트랜지스터들 또는 다른 개별 회로 요소들로 구성될 수 있다. 보다 구체적으로, 처리 유닛(1302)은, 프로그램 모듈들(1314) 내에 포함된 실행가능 명령어들에 응답하여, 유한 상태 기계로서 작동할 수 있다. 이러한 컴퓨터 실행가능 명령어들은, 처리 유닛(1302)이 상태들 사이에서 어떻게 전이하는지를 특정함으로써 처리 유닛(1302)을 변환하여, 이에 의해 처리 유닛(1302)을 구성하는 트랜지스터들 또는 다른 개별 하드웨어 요소들을 변환할 수 있다.

[0090] 프로그램 모듈들(1314)을 인코딩하는 것은 또한 컴퓨터 저장 매체의 물리적 구조들을 변환할 수 있다. 물리적 구조의 특정 변환은 본 설명의 상이한 구현예들에서, 다양한 인자에 의존할 수 있다. 이러한 인자들의 예들은, 컴퓨터 저장 매체들이 1차 또는 2차 저장소 등으로서 특성화되든지 간에, 컴퓨터 저장 매체들을 구현하는 데 사용되는 기술을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 컴퓨터 저장 매체들이 반도체 기반 메모리로서 구현되는 경우, 프로그램 모듈들(1314)은 소프트웨어가 그 내부에 인코딩될 때 반도체 메모리의 물리적 상태를 변환할 수 있다. 예를 들어, 프로그램 모듈들(1314)은 트랜지스터들, 커패시터들, 또는 반도체 메모리들을 구성하는 다른 개별 회로 요소들의 상태를 변환할 수 있다.

[0091] 다른 예로서, 컴퓨터 저장 매체들은 자기 또는 광학 기술을 사용하여 구현될 수 있다. 그러한 구현예들에서, 프로그램 모듈들(1314)은 소프트웨어가 그 내부에 인코딩될 때 자기 또는 광학 매체들의 물리적 상태를 변환할 수

있다. 이들 변환들은 주어진 자기 매체들 내에서의 특정 위치들의 자기 특성들을 변경하는 것을 포함할 수 있다. 이들 변환은 또한 주어진 광학 매체들 내에서의 특정 위치들의 물리적 특징들 또는 특성들을 변경하여, 이들 위치의 광학 특성들을 변화시키는 것을 포함할 수 있다. 본 설명의 범주로부터 벗어남이 없이 물리적 매체들의 다른 변환들이 가능하며, 전술한 예들은 단지 이러한 논의를 용이하게 하기 위해 제공된다.

[0092] 도 14은 환자로부터 최근에 제거된 시험관 내 혈전(1420) 또는 혈전(1420)의 조각들을 분석하는 모바일 장치(1410)의 예시적인 실시예의 개략적인 개요도를 도시한다. 모바일 장치(1410)는 모바일 폰, 미디어 플레이어, 휴대용 게이밍 장치, 태블릿 컴퓨터 등과 같은, 이미지를 캡처하도록 구성된 임의의 전자 장치일 수 있다. 본 개시내용은 임의의 단일 유형의 모바일 장치로 제한되지 않는다는 것에 유의한다. 장치(1410)는 시스템(1200)과 같은 외부 컴퓨팅 장치 및/또는 시스템에 의해 무선으로 연결되고 제어될 수 있으며, 이에 의해, 그러한 외부 시스템은 본 개시내용의 전술된 실시예들 중 임의의 것에 따른, 혈전에 대한 분석 및/또는 분류 및/또는 치료 프로토콜의 개별화에 관련된 명령어들을 실행하도록 작동가능할 수 있다. 대안적으로, 장치(1410)는 환자 및 그들 각자의 혈전에 대한 분석 및/또는 분류 및/또는 치료 프로토콜의 개별화를 국부적으로 수행할 수 있다.

[0093] 장치(1410)는 장치(1410)에 상주하는 애플리케이션을 통해 외부 컴퓨팅 장치와 작동가능하게 통신할 수 있다. 장치(1410)는 혈전(1420) 또는 혈전(1420)의 조각들을 분석 및/또는 분류하기 위해 이들의 이미지들 또는 비디오를 캡처하도록 구성된, 온보드 카메라와 같은 광학 시스템을 포함할 수 있다.

[0094] 장치(1410)의 예시적인 아키텍처는 컴퓨터 명령어들이 처리되는 중앙 처리 장치; 통신 인터페이스로서 작용하고 디스플레이 상에 비디오, 그래픽, 이미지, 및 텍스트를 렌더링하기 위한 기능들을 제공하는 디스플레이 인터페이스, 및 키보드에 통신 인터페이스를 제공하는 키보드 인터페이스; 및 장치(1410) 및/또는 그에 결합된 임의의 외부 컴퓨팅 장치들에 통신 인터페이스를 제공하는 포인팅 장치 인터페이스를 포함할 수 있다. 아키텍처의 예시적인 실시예들은 안테나에 통신 인터페이스를 제공하는 안테나 인터페이스를 포함할 수 있다. 예시적인 실시예들은 외부 장치 또는 네트워크에 통신 인터페이스를 제공할 수 있는 네트워크 연결 인터페이스를 포함할 수 있다.

[0095] 소정 실시예들에서, 통신 인터페이스로서 작용하고, 온보드 카메라로부터 디지털 이미지들을 캡처하기 위한 기능들, 및 피브린, 적혈구, 백혈구, 혈청, 및 다른 물리적 특성들의 수준들을 포함하는 혈전의 소정 태양들을 시각화하는 능력을 제공하는 카메라 인터페이스가 제공될 수 있다. 예시적인 실시예에 따르면, 랜덤 액세스 메모리(RAM)가 제공될 수 있으며, 여기서 컴퓨터 명령어들 및 데이터는 CPU에 의한 처리를 위해 휘발성 메모리 장치에 저장될 수 있다. 아키텍처는, 기본 입력 및 출력(I/O), 스타트업, 또는 키보드로부터의 키스트로크의 수신과 같은 기본 시스템 기능들을 위한 불변 저레벨 시스템 코드 또는 데이터가 비휘발성 메모리 장치에 저장되는, 판독 전용 메모리(ROM)를 포함할 수 있다. 예시적인 실시예에 따르면, 아키텍처는 저장 매체 또는 다른 적합한 유형의 메모리(예를 들어, 예컨대 RAM, ROM, PROM (programmable read-only memory), EPROM (erasable programable read-only memory), EEPROM(electrically erasable programmable read-only memory), 자기 디스크, 광 디스크, 플로피 디스크, 하드 디스크, 탈착가능 카트리지, 플래시 드라이브)를 포함할 수 있으며, 여기서 파일들은 운영 체제, 애플리케이션 프로그램들(예를 들어, 필요에 따라, 웹 브라우저 애플리케이션, 위젯 또는 가젯 엔진 및 또는 기타 애플리케이션들을 포함함)을 포함하고 데이터 파일들이 저장된다. 예시적인 실시예에 따르면, 아키텍처는 적절한 교류(AC) 또는 직류(DC)를 전력 구성요소들에 제공하는 전원을 포함할 수 있다. 예시적인 실시예에 따르면, 아키텍처는 장치가 전화 네트워크를 통해 사운드를 송신 및 수신할 수 있게 하는 전화 서브시스템을 포함할 수 있다. 구성 장치들 및 CPU는 버스를 통해 서로 통신할 수 있다.

[0096] 도 15는 본 개시내용에서 분석된 100개의 혈전의 조직병리학적 조성의 개요를 도시한다. 각각의 혈전에 대한 혈전 분석이 최고로부터 최저로의 적혈구(RBC) 수 및 최저로부터 최고로의 피브린 수로 분류되었다. 도 15는 그러한 식별된 물리적 특성들에 따라 상이한 치료 프로토콜을 필요로 하는, 시험관 내에서 시험된 100개의 혈전에 걸쳐 단지 3개의 혈전 물리적 특성의 상당한 변이를 보여준다.

[0097] 도 16a 내지 도 16c는 응고 전의 혈액 혼합물에서 적혈구 수에 의해 분류된 3개의 별개의 혈전에 대한 변형률을 비교하는 그래프들을 도시한다. 검사된 혈전들 각각에 대해, 혈액 혼합물 내의 적혈구의 대부분이 혈전 내로 혼입되었다. 구체적으로, 도 16a는 0% 적혈구 수를 갖는 것으로 식별된 수축된 및 비수축된 상태들에 있는 혈전에 대한 변형률을 보여주는 그래프를 도시하고, 도 16b는 40% 적혈구 수를 갖는 것으로 식별된 수축된 및 비수축된 상태들에 있는 혈전에 대한 변형률을 보여주는 그래프를 도시하며, 도 16c는 5% 적혈구 수를 갖는 것으로 식별된 수축된 및 비수축된 상태들에 있는 혈전에 대한 변형률을 보여주는 그래프를 도시한다. 알 수 있는 바와 같이, 분석된 혈전 내에서 적혈구 수가 변화함에 따라, 혈전의 혈소판 활성화 수축은 그의 대응하는 강성

을 변화시키고, 이어서 상기 혈전에 의해 폐색된 혈관에 대한 관류를 복구하는 데 필요한 치료를 변화시킨다. 본 개시내용의 해결책은 도시된 적혈구 조성물 및 다양한 수축 상태에 걸친 환자들을 치료하고, 분류하고, 분석하고, 폐색된 혈관을 갖는 개인을 위한 치료 프로토콜을 결정하도록 구성된다.

[0098] 도 17은 하나 이상의 급성 허혈성 사건을 관리하기 위한 본 개시내용의 예시적인 방법(1700)을 도시하는 흐름도의 일 실시예를 도시한다. 방법(1700)은 (1710) 혈전의 기준을 결정하는 단계; (1720) 기준에 기초하여 혈전을 분류하고 분류를 생성하는 단계; (1730) 분류에 기초하여 혈전에 대한 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계로서, 개별화된 치료 프로토콜은 흡인을 사용하는 것, 제1 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 것으로부터 선택된 하나 이상의 기술을 포함하는, 개별화된 치료 프로토콜을 결정하는 단계; 및/또는 제2 재관류 장치를 사용하여 관류를 복구하는 단계; 및 (1730) 개별화된 치료 프로토콜에 기초하여 혈전을 치료하는 단계를 포함할 수 있다.

[0099] 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 그 내용이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함하는 것에 유의하여야 한다. 범위는 본 명세서에서 "약" 또는 "대략" 하나의 특정 값으로부터 그리고/또는 "약" 또는 "대략" 다른 하나의 특정 값까지로 표현될 수 있다. 그러한 범위가 표현될 때, 다른 예시적인 실시예는 하나의 특정 값으로부터 그리고/또는 다른 하나의 특정 값까지를 포함한다.

[0100] "포함하는(comprising)" 또는 "함유하는(containing)" 또는 "구비하는(including)"이란 적어도 지정된 화합물, 요소, 입자, 또는 방법 단계가 조성물 또는 물품 또는 방법 내에 존재함을 의미하지만, 다른 화합물, 재료, 입자, 방법 단계가 지정된 것과 동일한 기능을 갖는 경우에도, 그러한 다른 화합물, 재료, 입자, 방법 단계의 존재를 배제하지 않는다.

[0101] 예시적인 실시예를 기술함에 있어서, 명확함을 위해 용어가 참조될 것이다. 각각의 용어는 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 그의 가장 넓은 의미로 고려되며, 유사한 목적을 달성하기 위해 유사한 방식으로 작동되는 모든 기술적 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 방법의 하나 이상의 단계의 언급은 명확하게 식별되는 그러한 단계들 사이의 추가의 방법 단계 또는 개재하는 방법 단계의 존재를 배제하지 않는 것이 이해되어야 한다. 방법의 단계들은 본 개시내용의 범주로부터 벗어남이 없이 본 명세서에 기술된 순서와 상이한 순서로 수행될 수 있다. 유사하게, 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 구성요소의 언급은 명확하게 식별되는 그러한 구성요소들 사이의 추가의 구성요소 또는 개재하는 구성요소의 존재를 배제하지 않는 것이 또한 이해되어야 한다.

[0102] 다양한 특허, 특허 출원 및 공보를 포함할 수 있는 일부 참고 문헌은 참조 목록에 인용되고 본 명세서에 제공된 개시내용에서 논의된다. 그러한 참고 문헌의 인용 및/또는 논의는 단지 본 개시내용의 설명을 명확히 하기 위해 제공되며, 임의의 그러한 참조가 본 명세서에 기술된 본 개시내용의 임의의 태양들에 대한 "종래 기술"이라는 인정은 아니다. 표기법의 관점에서, "[n]"은 목록에서의 n번째 참조에 대응한다. 본 명세서에 인용되고 논의된 모든 참고 문헌은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되며, 마치 각각의 참고 문헌이 개별적으로 참고로 포함되는 것과 동일한 정도로 참고로 포함된다.

[0103] 본 명세서에 포함된 설명은 해결책을 예시하는 예이고, 범주를 제한하도록 의도되지 않는다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 해결책은 하나 이상의 혈전을 분석하고 분석에 기초하여 치료를 개별화하는 데 사용될 수 있는 시스템, 장치, 및/또는 방법의 많은 변형 및 수정을 고려한다. 변형은 본 명세서에 기술된 요소들 및 구성요소들의 대안적인 기하학적 형상들, 각각의 구성요소 또는 요소를 위한 많은 재료(예컨대, 방사선 불투과성 재료, 형상 기억 금속 등) 중 임의의 것을 이용하는 것, 추가의 구성요소들을 이용하는 것, 본 명세서에 기술된 기능들을 수행하기 위해 추가의 구성요소들을 이용하는 것, 또는 본 명세서에 기술되지 않은 기능들을 수행하기 위해 추가의 구성요소들을 이용하는 것을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 이들 수정은 본 발명이 관련되는 기술 분야의 당업자에게 명백할 것이고, 하기 청구범위의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

[0104] 다양한 요소의 특정 구성, 재료의 선택 및 크기와 형상은 개시된 기술의 원리에 따라 구성되는 시스템 또는 방법을 요구하는 특정 설계 사양 또는 제약에 따라 달라질 수 있다. 그러한 변화는 개시된 기술의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 따라서, 현재 개시된 실시예는 모든 점에서 제한적이지 않고 예시적인 것으로 고려된다. 따라서, 진술한 바로부터, 본 개시내용의 특정 형태가 예시되고 기술되었지만, 다양한 수정이 본 개시내용의 사상 및 범주로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있고, 그의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화가 본 개시내용에 포함되는 것으로 의도되는 것이 명백할 것이다.

[0105] 실시예

- [0106] 개시된 해결책의 다양한 태양은 일부 예시적인 구현들 및 대응하는 결과들의 하기의 설명으로부터 더욱 더 완전히 이해될 수 있다. 일부 실험 데이터는 예시의 목적을 위해 본 명세서에 제시되며, 개시된 기술의 범주를 어떠한 방식으로든 제한하거나 어떠한 대안적인 또는 추가적인 실시예들도 배제하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0107] 초기 문제로서, 본 개시내용의 해결책에 관련된 제1 연구는 혈전제거 시술 동안 장치의 각각의 통과로 회수된 혈전 조각들의 구성을 조사하였다. 제1 연구는, 혈전 조성과 통과 번호 사이의 연관성을 명확히 하고 어떻게 이것이 장치 선택을 알려줄 수 있고 시술 기술을 개량할 수 있는지를 명확히 하고자 하였고, 그리고 어려운 혈전을 성공적으로 회수하는 기술들을 개발하는 데 도움을 주고자 하였다. 지금까지 많은 연구들이 AIS 환자들로부터 회수된 혈전들의 조직병리학을 조사하였으며, 이때 별개의 통과들에서 회수된 혈전들이 전체로서 분석되었고, 소수의 - 만약 있다 하더라도 - 연구들만이 개별 통과들에서 회수된 혈전들의 구성을 조사하였다. 제1 연구의 목적은 다수의 통과에 걸쳐 혈전 조성을 평가하고 이를 시술 인자 및 환자 인자(예를 들어, 혈관조영 혈관재형성 결과 및/또는 뇌졸중 병인)와 상관시키는 것이었다. 앞서 논의된 바와 같이, RBC-풍부 혈전 대(versus) 피브린-풍부 및/또는 혈소판 풍부 혈전으로 폐색된 혈관들을 가진 AIS 환자들은 상이한 재소통 결과들을 갖는데, 이는 RBC-풍부 혈전은 일반적으로 감소된 탄성 및 강성과 함께 증가된 점도 및 변형성을 갖기 때문이다. 이 연구 이전에, 동물 모델에서, RBC-풍부 혈전으로 폐색된 혈관은, 피브린-풍부 혈전으로 폐색된 혈관에서 달성된 상당히 더 낮은 백분율(37.5%)의 재소통과 비교하여, 거의 100% 재소통을 달성할 수 있는 것으로 이해되었다.
- [0108] 이러한 이해로, 제1 연구의 기계적 혈전제거 시술은 폐색 혈전을 회수하고 후속적으로 개선된 환자 결과의 가능성을 증가시키기 위해 다수의 시도 또는 통과를 수반하였다. 기계적 혈전제거는 지역 지침에 따라 경험이 있는 신경방사선학자들의 팀에 의해 수행되었다. 대부분의 경우에, 대퇴 동맥을 통해 삽입된 가이드 카테터를 사용하여 폐색에 도달하였다. 각각의 통과 후에, 장치, 중간 카테터 - 회수된 경우 -, 및 흡인 주사기를 혈전 조각의 존재에 대해 검사하였다. 시술 동안, 각각의 통과에서 회수된 조각들을 개별 샘플 용기들 내에서 분리하였다. 마티우스 스칼렛 블루(Martius Scarlett Blue) 염색제를 사용하여 조직병리학적으로 혈전들을 조사하였으며, 이는 적혈구, 피브린 및 백혈구의 분화를 가능하게 한다. 각각의 구성성분에 의해 점유된 상대 면적의 정량적 분석을 각각의 혈전에 대해 수행하였다.
- [0109] 인간 AIS 혈전들을 분석한 종래의 연구들은 회수된 혈전들의 "통과-당(per-pass)" 조성에 대해 보고하지 않았다. 예를 들어, 문헌[Marder *et al* (2006)]은 25개의 혈전에 대한 조직학적 분석을 수행하였고, 회수된 혈전들의 75%가 피브린 풍부였고, RBC들로 특유하게 구성된 RBC 우세 혈전들은 드물다는 것을 보여주었다. 문헌[Marder, *supra*, p. 2086-93]. 제1 연구의 결과들은 피브린 풍부 혈전이 RBC-풍부 혈전과 비교하여 더 많은 수의 재소통 시도를 필요로 했음을 보여주었다(각각 2.8회 통과 대 4.5회 통과). 이러한 현재의 연구에서, 3회 이상의 통과와 비교될 때 처음 2회 통과에서 제거된 혈전 조각들을 비교할 때 전체 혈전 조성에서 상당한 변화가 있었다. 예를 들어, 도 22a를 참조한다. 전체적으로, 통과-당 혈전 조성의 분석을 통해 달성된 분화는 조합된 "사례-당(per-case)" 혈전 조성과 비교하여 혈전제거 시술의 진행에 대한 우수한 통찰을 제공하였다. 또한, "통과-당" 혈전 조성은 혈관조영 결과 및 뇌졸중 병인을 포함하는 시술 및 임상 데이터를 갖는 환자들에 관련된 60건의 사례로부터의 데이터를 포함한 상기 제1 연구에서 비교되었다.
- [0110] TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 분류 시스템은, 다음을 포함한 각각의 환자에 대해 이용가능한 진단 및 임상 정보에 기초하여 AIS의 의심된 병인을 정의하기 위해 적용되었다: (1) 죽종색전성 (2) 심장색전성, (3) 다른 결정된 병인, (4) 결정되지 않은 또는 원인불명의 병인.
- [0111] 조직병리학 조사 결과들과 관련하여, 총 138회 통과 중 106회로부터의 혈전 물질을 조직학적으로 처리하고, H&E 및 MSB로 염색하였다. 염색은 도 19a 내지 도 19d에 도시된 바와 같이 피브린 및 RBC의 분포에서의 높은 통과-간 변동, 및 통과-내 변동을 나타내었다. 보다 구체적으로, 도 19a 내지 도 19d는 제1 연구에서 혈전제거에 의해 회수된 혈전의 MSB 염색의 결과들을 보여준다. 황색으로 염색된 적혈구는 도시된 혈전의 더 밝고 더 흰색인 부분(즉, 더 밝은 회색)으로 도시되는 반면, 적색으로 염색된 피브린은 더 어두운 회색으로 도시되고, 백혈구의 핵은 자주색으로 염색되었고 도 19d의 확대도에서 흑색으로 도시되었다. 도 19a는 일반적으로 RBC 풍부인 혈전을 도시하고, 도 19b는 RBC와 피브린의 혼합물을 갖는 이중 혈전을 도시하고, 도 19c는 큰 피브린 및 RBC 도메인들의 영역들을 갖는 혈전을 도시하고, 도 19d는 피브린-풍부 혈전을 도시한다. 도 19d의 상부 우측 코너에서의 캡처된 이미지는 백혈구의 전술된 염색된 자주색 핵을 예시한다.
- [0112] 통과 당 제거된 조합된 혈전 존재량(clot burden)이 도 20에 도시되어 있다. 혈전제거에서 제거된 혈전의 다른

연구들과 유사하게, RBC 및 피브린 조성에서의 광범위한 분포가 제1 연구에서 관찰되었다. WBC 조성은 모든 사례에 걸쳐 일관되게 미미하였다(marginal). 모든 통과로부터 조합된 혈전의 평균 조성은 $46.4\% \pm 23.1\%$ RBC, $48.9\% \pm 22.0\%$ 피브린 및 $4.7\% \pm 3.1\%$ WBC였다. 총 1회, 2회, 3회 또는 4회 내지 6회 통과로 구성된 사례들에서, 모든 통과로부터 조합된 조각들의 평균 RBC 함량은 도 21에 도시된 바와 같이 각각 $51.8\% \pm 20.6\%$, $46.9\% \pm 20.3\%$, $49.1\% \pm 13.5\%$ 및 $40.8\% \pm 22.6\%$ 였다. 도 21은 구체적으로 총 1회, 2회, 3회 또는 4회 내지 6회 통과로 이루어진 사례들에 대한 조합된 혈전 조각들의 제1 연구에서의 평균 조성을 도시한다. 막대들은 평균 조성을 나타낸다. 개별 표준 편차를 사용하여 간격을 계산하였다. 이러한 조합된 혈전 분석에서, 혈전을 회수하기 위해 요구되는 통과들의 수에 상관없이, 4개의 그룹 사이에서 RBC, 피브린 및 WBC 조성들에 유의한 차이가 없었다(각각 $p = 0.490$, 0.487 및 0.658).

[0113] 도 22a는 제1 연구에서의 모든 사례로부터의 통과 1, 2, 3, 4, 5, 6에서 회수된 106개의 혈전 조각들의 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 도시하며, 통과들 1 및 2에서 회수된 물질의 평균 RBC 조성(각각 $51.1\% \pm 22.1\%$ 및 $52.7\% \pm 22.2\%$)이 통과 3 및 조합된 통과들 4 내지 6에서의 RBC 조성(각각 $31.2\% \pm 13.2\%$, $34.1\% \pm 25.5\%$, $22.5\% \pm 31.6\%$, $37.7\% \pm 21.9\%$)보다 상당히 더 높았음을($p \leq 0.001$) 보여준다. 피브린 조성에 대해 역 패턴이 관찰되었으며, 이때 통과들 1 및 2에서 회수된 혈전 조각들은 통과들 3, 및 조합된 통과들 4 내지 6에서 회수된 혈전 조각들(각각 $63.0\% \pm 11.9\%$, $61.6\% \pm 25.8\%$, $72.9\% \pm 30.7\%$ 및 $58.5\% \pm 19.8\%$)과 비교될 때 상당히 더 낮은($p \leq 0.001$) 피브린 조성(각각 $44.2\% \pm 20.9\%$ 및 $43.0\% \pm 21.0\%$)과 연관된다. 통과 2에서 회수된 혈전 조각들과 비교될 때 통과 1에서 회수된 혈전 조각들의 RBC 및 피브린 조성은 유의하게 상이하지 않았다(RBC 비교; $p=0.501$, 피브린 비교; $p=0.963$). 도 22b는 2회 초과와 통과로 이루어진 제1 연구의 그러한 사례들로부터의 통과 1, 2, 3, 4, 5, 6에서 회수된 혈전 조각들($n=53$ 혈전 조각들)의 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 도시한다. 두 그래프 모두에 대해, 평균 RBC, 피브린 및 WBC 값들이 각각의 통과에 대해 표시된다. 개별 표준 편차를 사용하여 도시된 간격을 계산하였다.

[0114] 1회 및 2회 통과로 이루어진 사례들만이 도 22b에 예시된 바와 같이 분석으로부터 배제될 때, 유사한 조사 결과들이 관찰되었다. 이는, 다수의 통과로 이루어진 복잡한 사례들에서, 통과 2 후에 회수된 혈전 조각들이 처음 2회 통과와 비교하여 상당히 더 높은 피브린 조성을 가지며, 일반적으로 WBC에 관하여서는 경향이 관찰되지 않았음을 확인시켜 준다.

[0115] 도 23은 제1 연구의 60건의 사례들에 걸쳐 각각의 통과에서 회수된 혈전 조각들의 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 나타낸다. 138회 통과 중 32회(23.2%)가 적어도 일부 혈전 물질을 회수하는 데 실패하였다. 혈전 조각들을 제거하기 위해 단지 1회 또는 2회 통과를 필요로 한 사례들 중에서, 이들 사례 중 12.2%만이, 혈전 물질이 제거되지 않은 시도를 수반하였다(5/41 통과). 3회 내지 6회 통과를 수반하는 더 복잡한 사례들에서, 이들 사례 중 84.2%는, 혈전 조각들이 제거되지 않은 적어도 하나의 통과를 수반하였다(16/19 통과).

[0116] 혈전 회수 장치(200)와 같은 혈전 회수 장치가 90%의 통과들(124회 통과)에 사용되었으며, 이때 카테터 기술에 의한 직접 흡인이 나머지 10%의 통과들(14회 통과)에 사용되었고, 이는 도 18에 도시된 바와 같다. 10건의 사례들에서 1차 치료(first line treatment)로서 직접 흡인을 사용하였다. 3회 단일-통과 직접 흡인 사례들이 있었고, 이들 사례 각각에서 혈전 물질이 성공적으로 회수되었다. 직접 흡인 통과들의 5회에 이어서, 기술은, 통과들의 나머지(36%)에 대해 혈전 회수 장치로 전환되었다. 또한, 직접 흡인은 2회 통과(14%)에서 혈전 물질을 회수하는 데 실패하였다. 기술이 혈전 회수 장치로부터 직접 흡인으로 변경된 사례는 단 하나뿐이었고; 이러한 3-통과 사례에서, 1차 혈전 회수 장치 통과 후, 2회 후속 통과에 대해 직접 흡인이 적용되었다. 124회의 혈전 회수 장치 통과 중에서, 30회의 통과가 혈전 물질을 회수하는 데 실패하였다(24%). 요약하면, 직접 흡인 통과들의 50%(14회 통과 중 7회)가 혈전을 회수하는 데 실패했거나 혈전 회수 장치로 전환되었고; 여기서 혈전 회수 장치 통과들의 25%(124회 통과 중 31회)가 혈전을 회수하는 데 실패했거나 직접 흡인으로 전환되었다.

[0117] 혈전 회수 장치를 사용하여 회수된 혈전의 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성은 각각 $44.1\% \pm 22.7\%$, $51.1\% \pm 21.7\%$ 및 $4.8\% \pm 3.2\%$ 였다. 직접 흡입에 의해 회수된 혈전의 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성은 각각 $64.4\% \pm 18.1\%$, $31.6\% \pm 16.6\%$ 및 $4.0\% \pm 2.2\%$ 였다. 직접 흡인 대 혈전 회수 장치에 의해 회수된 조각들의 RBC 및 피브린 조성의 차이는 통계적으로 유의한 반면(각각 $p=0.003$ 및 $p=0.002$), WBC 조성은 상이하지 않았다($p=0.265$). 두 기술에 의해 복구된 혈전의 조성 분석에서의 가장 두드러진 차이는, 직접 흡인의 경우, 56.4% 초과와 피브린을 갖는 혈전 조각들이 회수되지 않은 반면에(6.4 내지 56.4% 피브린(41.2% 내지 91.8% RBC), 혈전 회수 장치에 의해 회수된 혈전 조각들의 조성의 범위는 연구에서 보여진 전체 범위의 혈전 조성, 9.2 내지 92.3% 피브린(0.1 내지 89.9% RBC)을 포함한다는 것이다. 이들 결과는, 장치(200)와 같은 혈전 회수 장치가 넓은 범위의 피브린 조성을 갖는 혈전을 회수할 수 있는 반면, 직접 흡인은 높은 피브린 조성을 갖는 혈전 조각들

을 회수하는 것에서 잘 수행되지 않을 수 있음을 시사한다.

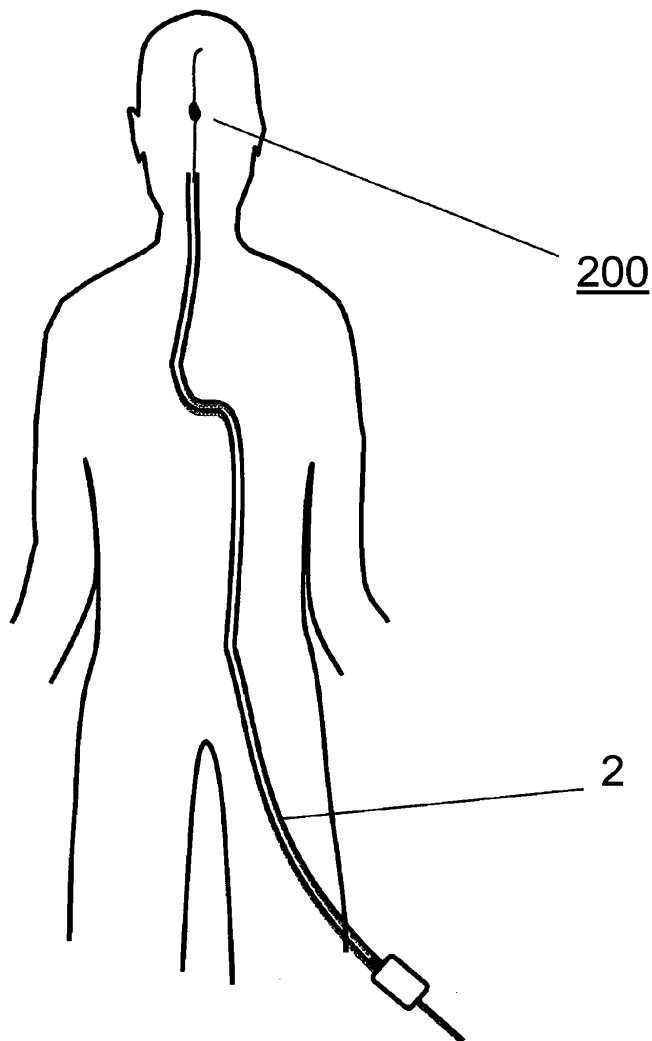
- [0118] 18건의 사례들(30%)은 ICA 단독의 폐색들, 및 MCA까지 이어지는 ICA의 폐색들을 수반하였다(도 18 참조). 평균적으로, ICA 관여(MCA, ACA 및 뇌바닥동맥)가 없는 혈전을 회수하는 데 2.4 ± 1.8 통과가 요구되는 것과 비교하여, 2.3 ± 1.3 통과가 이들 혈전을 회수하는 데 요구되었다. 이러한 차이는 통계적으로 상이하지 않았다($p=0.760$). 그러나, 동일한 그룹들 사이에서 회수된 혈전의 RBC 및 피브린 조성에서 유의한 차이가 발견되었고; ICA 단독, 및 총체적으로 ICA 및 MCA의 폐색들은, ICA를 수반하지 않은 폐색으로부터 회수된 혈전 조각들과 비교하여, 상당히 더 큰($p<0.001$) RBC 조성(ICA를 수반하는 폐색에서의 $61.3\% \pm 19.0\%$ 대 비-ICA 혈관들에서의 $40.2\% \pm 21.8\%$), 상당히 더 낮은($p<0.001$) 피브린 조성(ICA에서의 $34.3\% \pm 17.3\%$ 대 비-ICA 혈관들에서의 $54.9\% \pm 21.0\%$)과 연관되었다.
- [0119] 또한, rt-PA를 38명의 환자들(63.3%)에게 투여하였다. 이들 사례 중, 혈전 조각들을 회수하는 데 요구되는 통과들의 평균 수는 rt-PA가 투여되지 않은 사례들에서의 2.7 ± 1.7 통과와 비교하여 2.1 ± 1.3 통과였다. 이러한 차이는 통계적으로 상이하지 않았다($p=0.127$). rt-PA가 투여된 사례들로부터 회수된 혈전 조각들의 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성은, rt-PA가 투여되지 않은 사례들에서의 $40.8\% \pm 21.4\%$, $54.1\% \pm 20.1\%$, $5.1\% \pm 3.5\%$ 와 비교하여, $51.9\% \pm 18.2\%$, $43.2\% \pm 17.0\%$, $4.9\% \pm 2.6\%$ 였다. 2개의 그룹 사이에서의 RBC 및 피브린 조성의 차이는 통계적으로 상이하였지만(각각 $p=0.048$ 및 $p=0.039$), WBC 조성에서는 통계적 차이가 없었다($p=0.839$).
- [0120] 원인불명의, 죽종색전성 및 심장색전성의 TOAST 분류들을 갖는 환자들로부터 회수된 혈전들의 분석이 도 24 및 도 25에 도시되어 있다. 특히, 도 24에 도시된, 시술에서 복구된 전체 혈전 부하(thrombus load)의 조성은 그룹들 사이에서 현저한 차이를 보여주지 않는다. 도 24는 전체 혈전의 RBC, 피브린 및 WBC 조성을 도시하는데, 여기서 각각의 통과로부터의 조각들을 조합하였고, 심장색전성, 죽종색전성 또는 원인불명의 병인에 따라 그룹화하였다. 사분위수 범위 상자, 수염 및 중앙선이 그래프 상에 도시된다. 각각의 병인에 대한 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성은 기호 +로 표시된다. 심장색전성, 죽종색전성 및 원인불명의 뇌졸중 환자들로부터 회수된 전체 혈전 부하의 평균 RBC 및 피브린 조성은 각각 $48.7\% \pm 23.1\%$, $54.9\% \pm 18.8\%$, 및 $44.2\% \pm 17.4\%$ RBC, 각각 $46.0\% \pm 21.9\%$, $40.7\% \pm 16.4\%$ 및 $50.8\% \pm 16.5\%$ 피브린이었다. 일원분산분석(one-way ANOVA)을 사용하면, 제거된 전체 혈전 부하의 RBC 및 피브린 조성은 3개의 상이한 병인 그룹들 사이에서 유의하게 상이하지 않았다(병인들 사이의 RBC 비교; $p=0.286$, 및 병인들 사이의 피브린 비교; $p=0.269$).
- [0121] 각각의 통과에서의 혈전 조성의 조사가 도 25에 도시되어 있다. 도 25는 심장색전성, 죽종색전성 및 원인불명의 병인을 가진 환자들로부터 통과들 1 내지 6에서 회수된 조각들의 RBC, 피브린 및 WBC 백분율의 내역을 구체적으로 도시한다. 각각의 그룹에 대한 통과 당 평균 RBC, 피브린 및 WBC 조성들이 그래프 상에 예시되어 있다. 개별 표준 편차를 사용하여 도시된 간격을 계산하였다. 통과들 1 및 2에서의 피브린 대 RBC의 비는 심장색전성 및 원인불명의 병인에서 유사하였지만 - 각각 $51.2\% \pm 23.8\%$ 및 $44.9\% \pm 18.5\%$ ($p=0.282$) -, 죽종색전성 병인으로부터의 통과들 1 및 2에서 회수된 혈전은 더 높은 RBC 조성(65.1%)을 갖는다. 이러한 차이는 원인불명의 뇌졸중의 사례에서 통계적으로 유의하지만($p=0.003$), 동일한 방향으로의 경향을 보이는 동안 그것은 심장색전성 병인과 비교될 때 통계적으로 상이하지 않다($p=0.077$).
- [0122] 도 24 및 도 25에서, 일원분산분석을 사용하여 결정된 바와 같이 3개의 병인 그룹들 사이에서 통과들 3 내지 6에서 회수된 조각들의 RBC, 피브린 및 WBC 조성에 유의한 차이가 없었다($p=0.479$). 모든 병인 그룹들 중에서 처음 2회 통과 및 추후 통과들 사이에서 피브린 조성의 뚜렷한 유의한 증가가 있었다. 죽종색전성 혈전은 추후 통과들과 비교하여 통과들 1 및 2에서 RBC 우세 조각들의 상당한 우선적 제거와 연관되었다. 2회 초과 통과들을 갖는 사례들의 30%에만 초점을 맞추는 추가의 분석은, 전술한 조합된 분석과 동일한 경향을 보여준다(이 분석은 이 사본에는 제공되지 않음).
- [0123] 최종 혈관조영 재관류율들은 90% mTICI $\geq 2b$, 73.3% mTICI $\geq 2c$ 및 53.3% mTICI 3 점수였다(도 18 참조). 통과들 1 내지 3에서의 혈전 물질의 제거는 통과들 4 내지 6과 비교하여 더 높은 백분율의 최종 mTICI 2c-3 점수들과 연관되었고; 총 1회, 2회, 3회, 또는 4회 내지 6회 통과들로 구성된 사례들에서 최종 mTICI $\geq 2c$ 의 비율은 각각 78.3% , 77.8% , 85.7% 및 50% 인 반면, 최종 mTICI $\geq 2b$ 의 비율은 87% , 88.9% , 100% 및 91.7% 였다. 재관류 결과들의 전체 분포가 도 18에 도시되어 있다.
- [0124] RBC 및 피브린 조성의 평균 분율이 2b, 2c 및 3의 최종 mTICI를 갖는 사례들에 대해 계산되었다. 0, 1 및 2a의 mTICI를 갖는 사례들은 이 분석에서 제외되었다. 최종 mTICI 점수를 갖는 RBC와 피브린 조성 사이에 유의한 연관성이 없었지만(각각 $p=0.173$ 및 $p=0.182$), mTICI 점수들이 증가함에 따라 RBC 함량이 증가하는 방향으로 경향

이 있었다. 2b 또는 그 초과와 최종 mTICI를 갖는 사례들에 대한 각각의 평균 RBC 및 피브린 조성은 하기와 같다; mTICI 2b: $37\% \pm 15\%$ 및 $58\% \pm 15\%$, mTICI 2c: $42\% \pm 22\%$ 및 $52\% \pm 19\%$, mTICI 3: $54\% \pm 19\%$ 및 $42\% \pm 18\%$. 유사하게, 각각의 통과 후 mTICI 점수와, 그 통과에서 회수된 조각들의 RBC 및 피브린 조성 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(각각 $p=0.193$, 0.229).

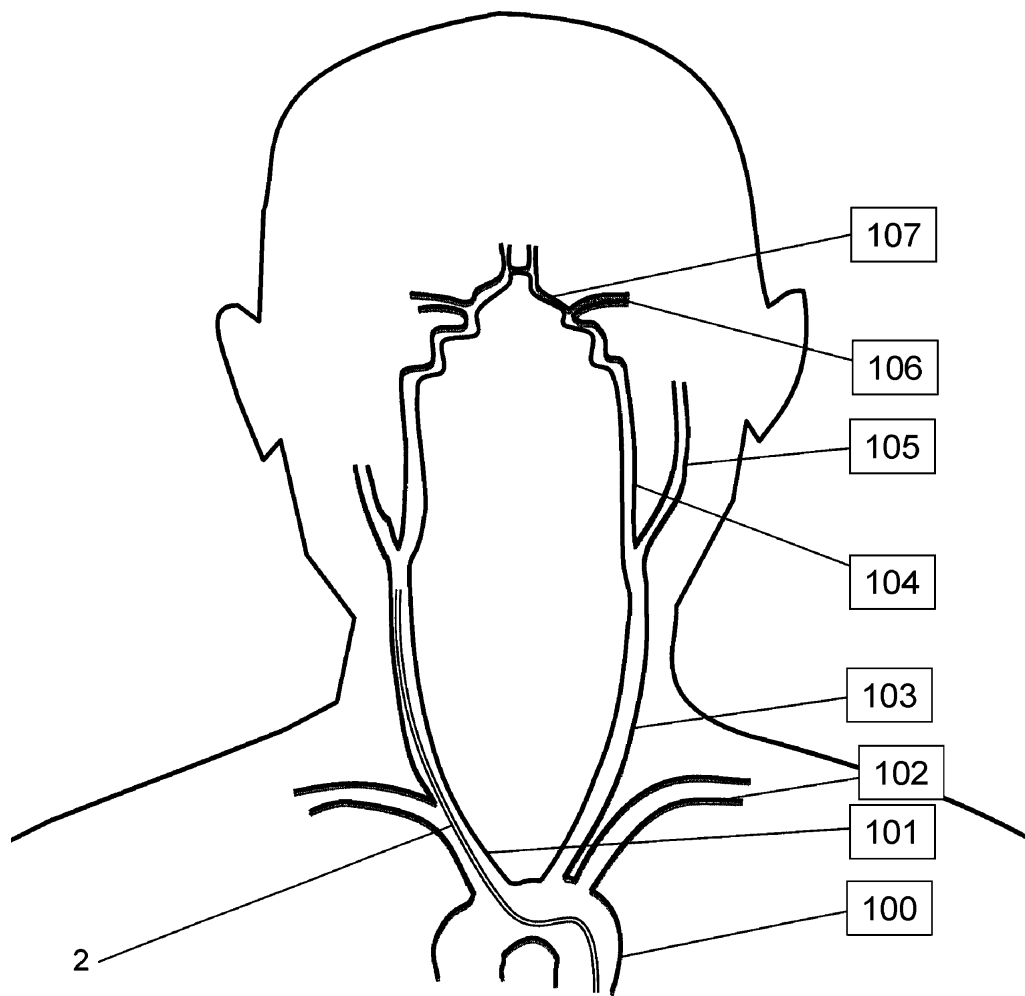
[0125] 상기에 기술된 것은 하나 이상의 예의 예들을 포함한다. 물론, 진술한 예들을 설명하기 위해 구성요소들 또는 방법들의 모든 가능한 조합을 설명하는 것은 가능하지 않지만, 당업자는 다양한 실시예의 많은 추가적인 조합 및 치환이 가능하다는 것을 인식할 수 있다. 따라서, 기술된 실시예들은 첨부된 청구범위의 사상 및 범주 내에 속하는 모든 그러한 변경, 수정 및 변형을 포함하는 것으로 의도된다.

도면

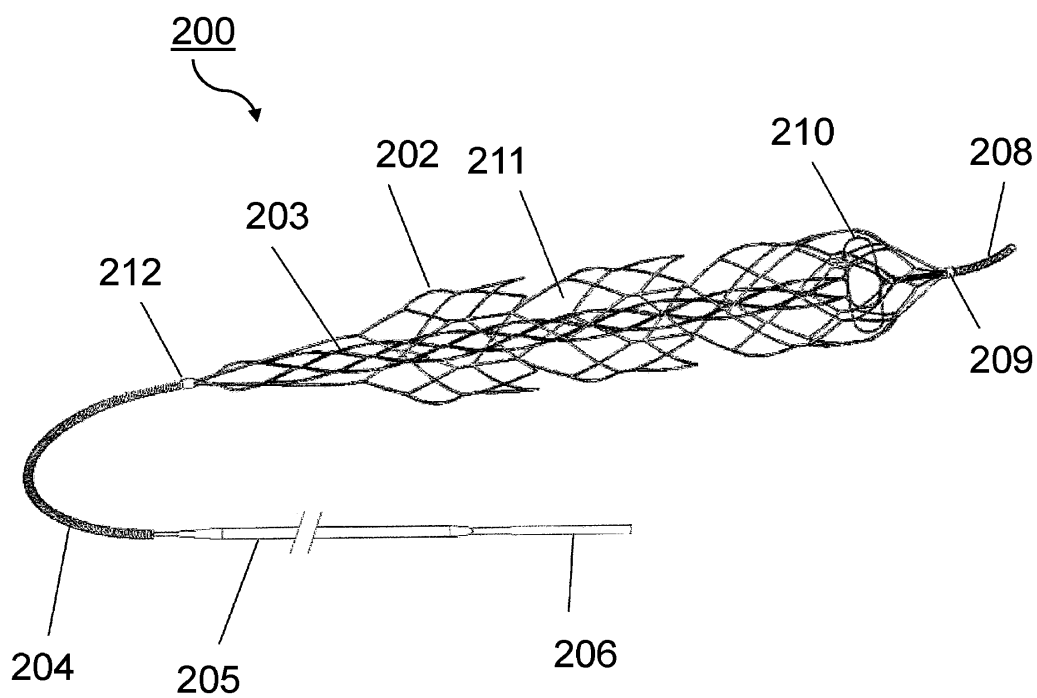
도면1



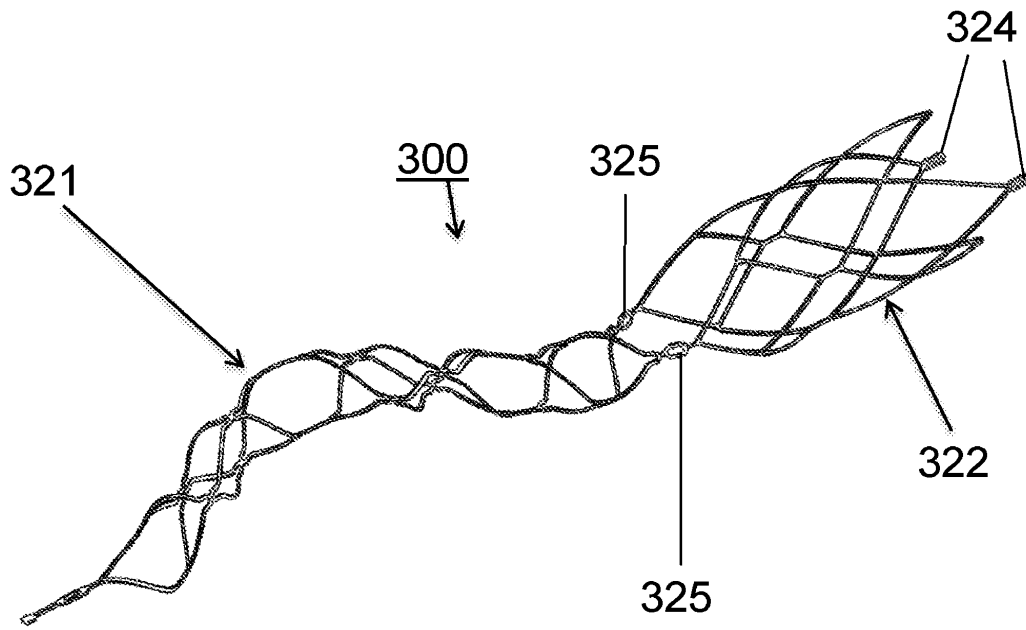
도면2



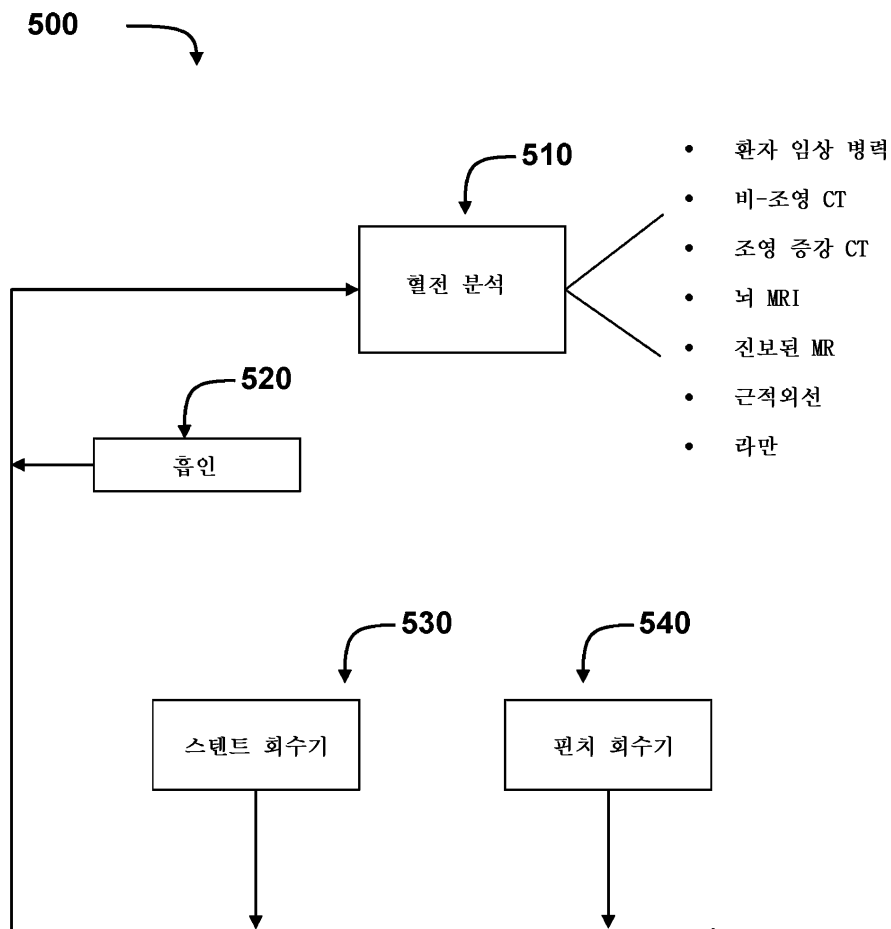
도면3



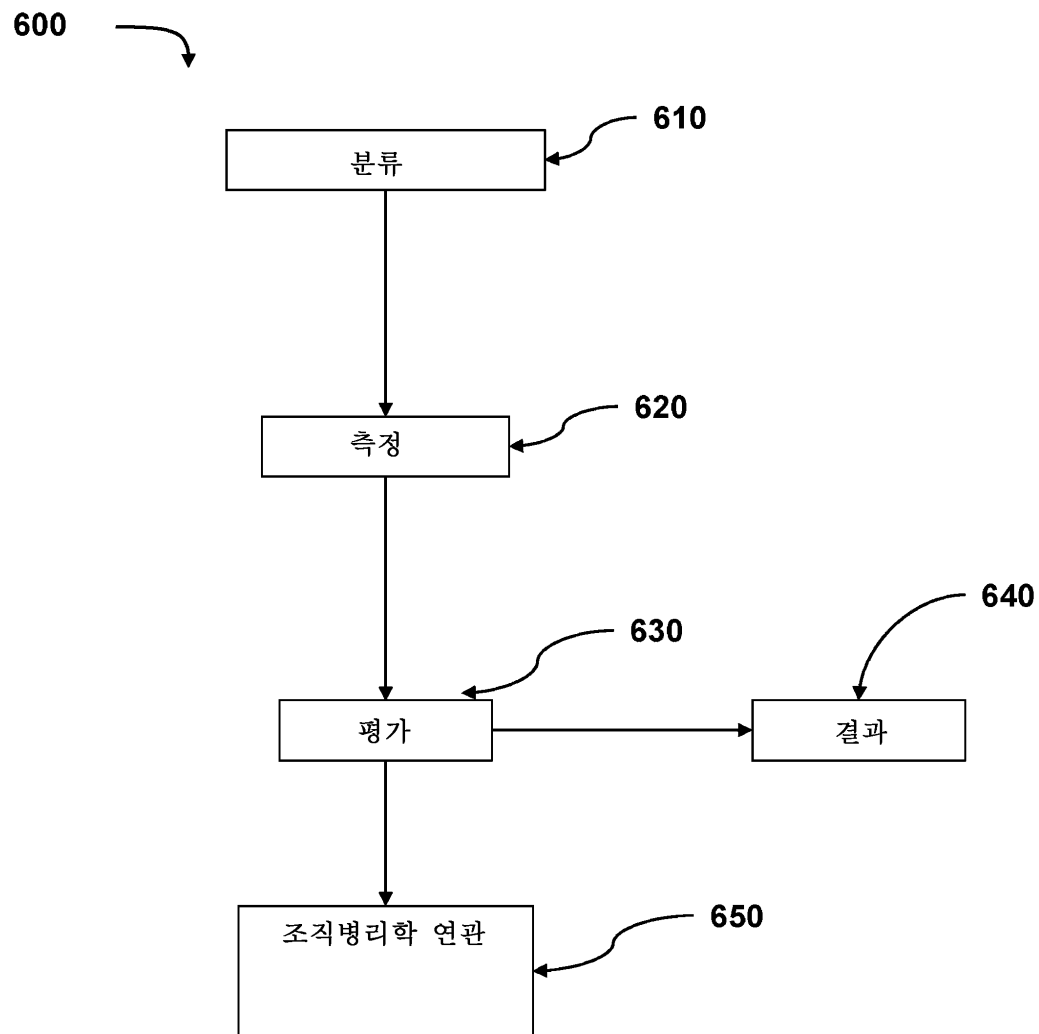
도면4



도면5

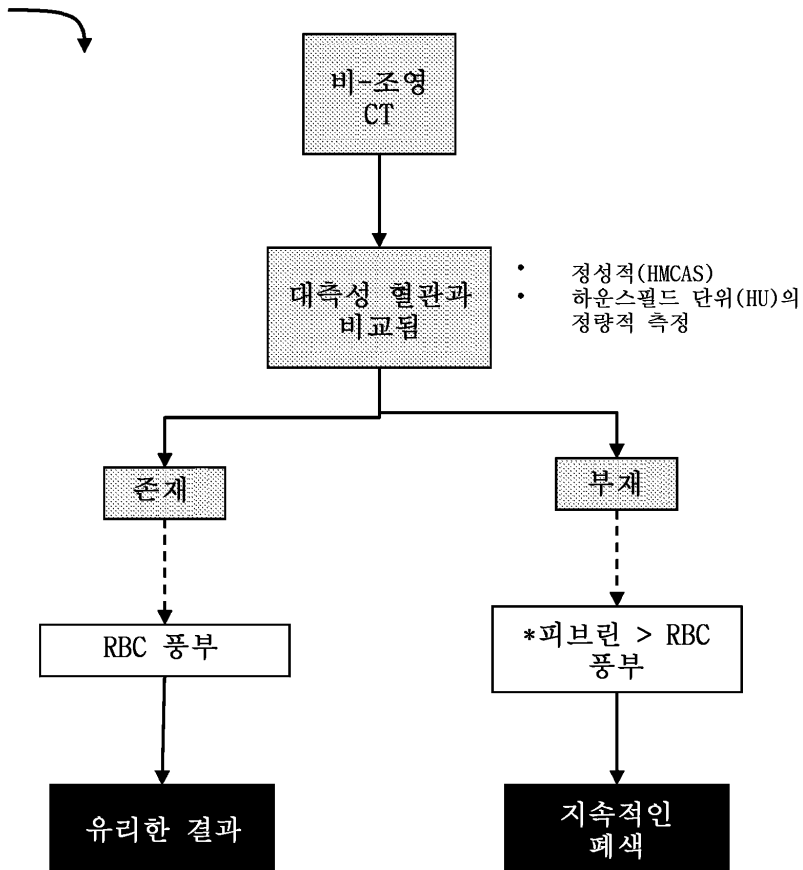


도면6



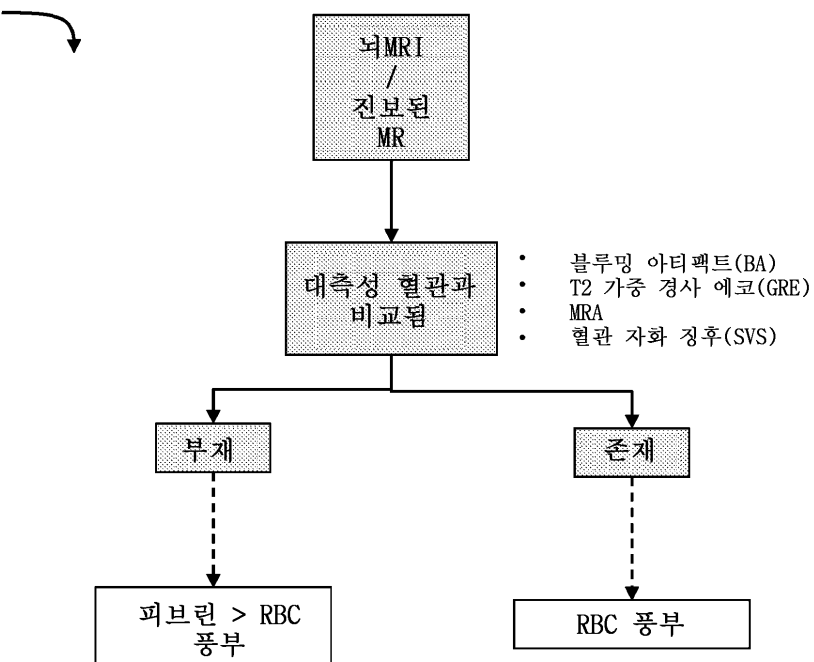
도면7

700



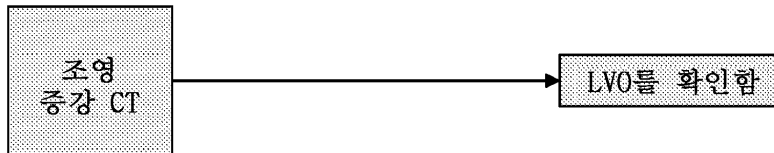
도면8

800



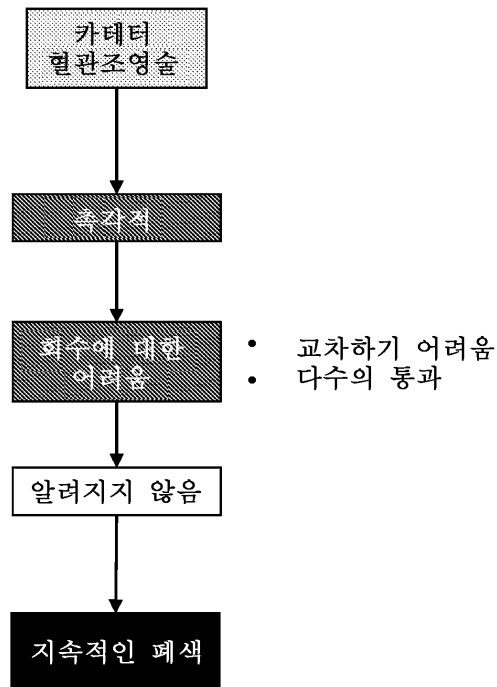
도면9

900

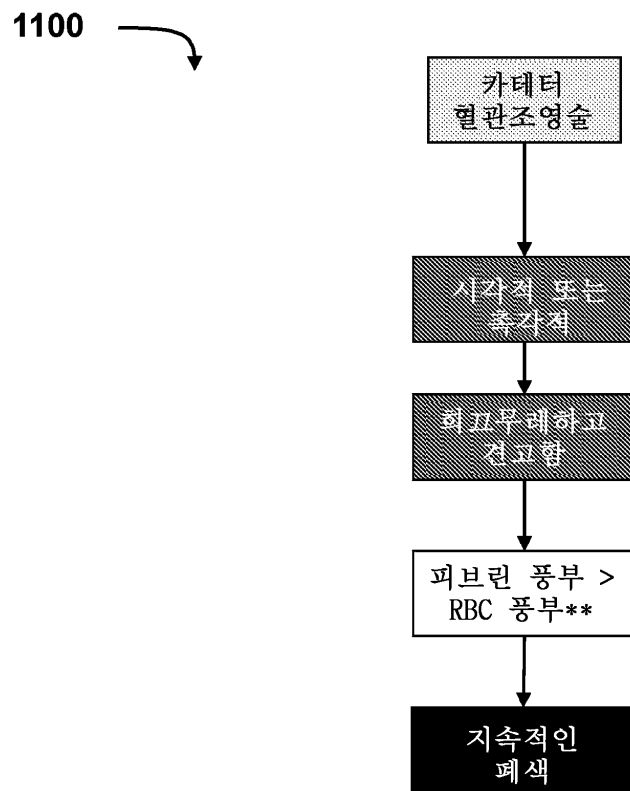


도면10

1000

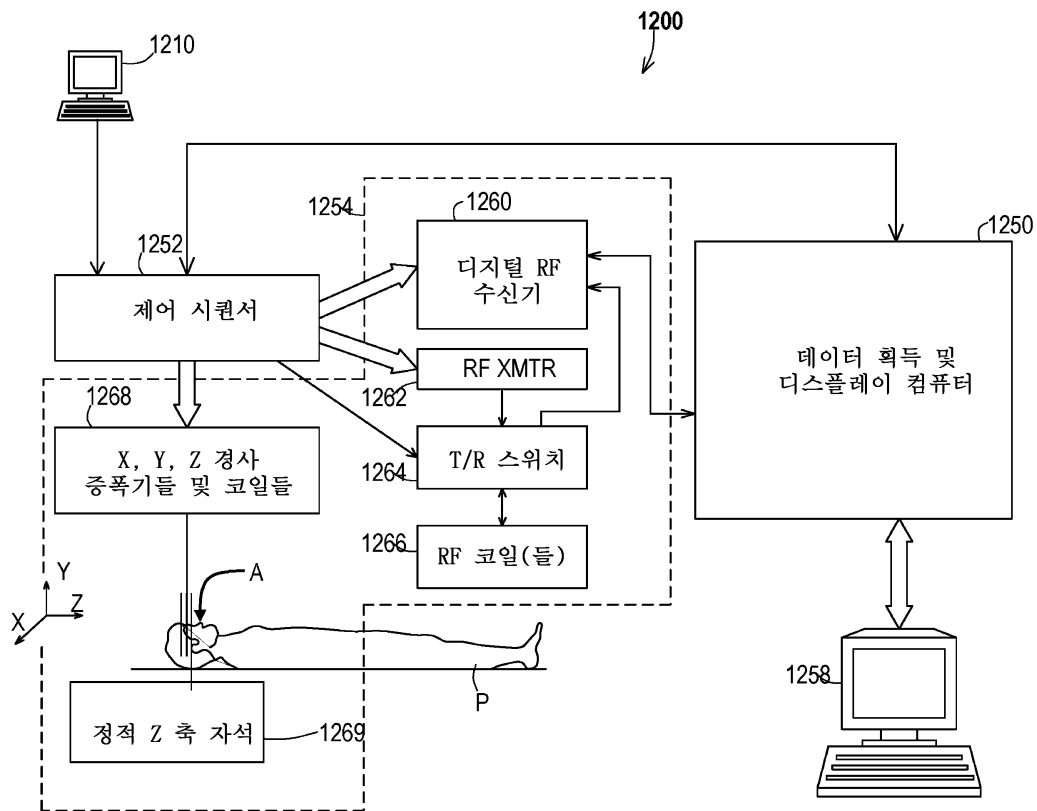


도면11

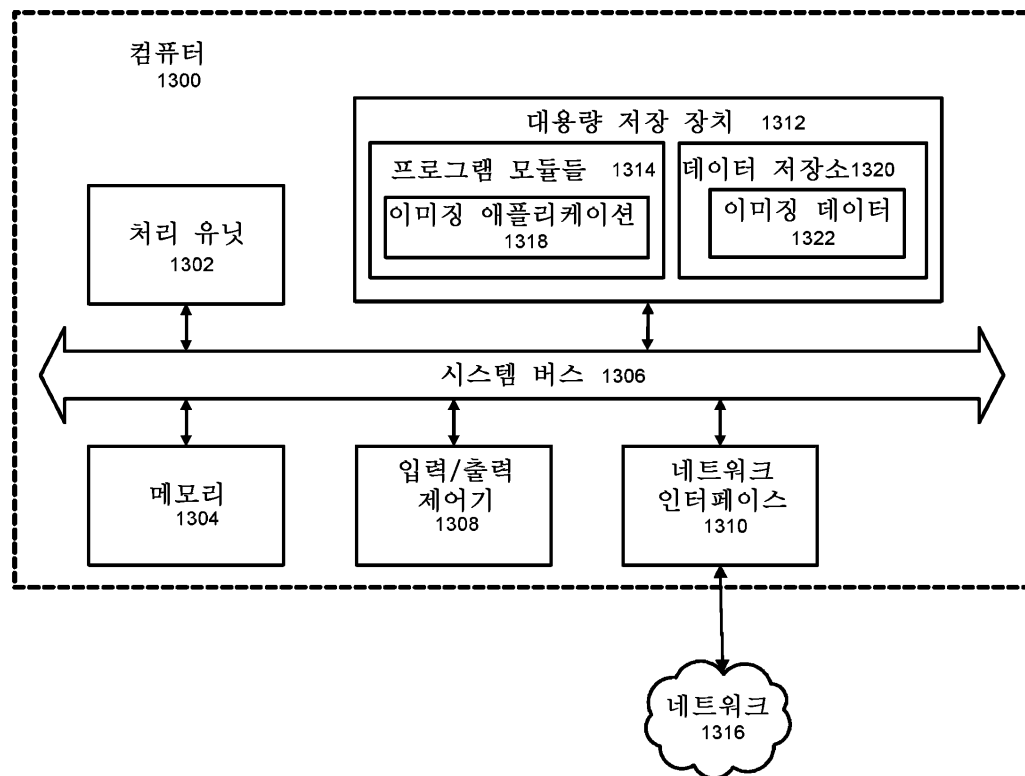


**혈전은 RBC 풍부 또는 피브린 풍부 중 어느 하나일 수 있다

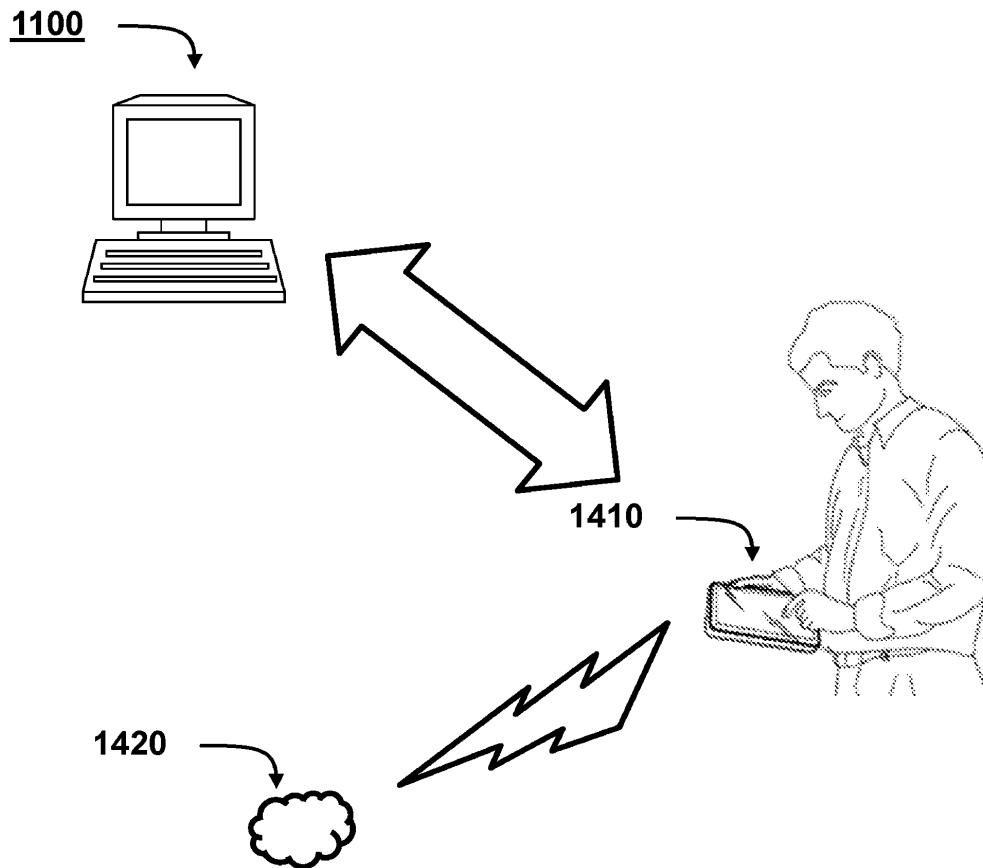
도면12



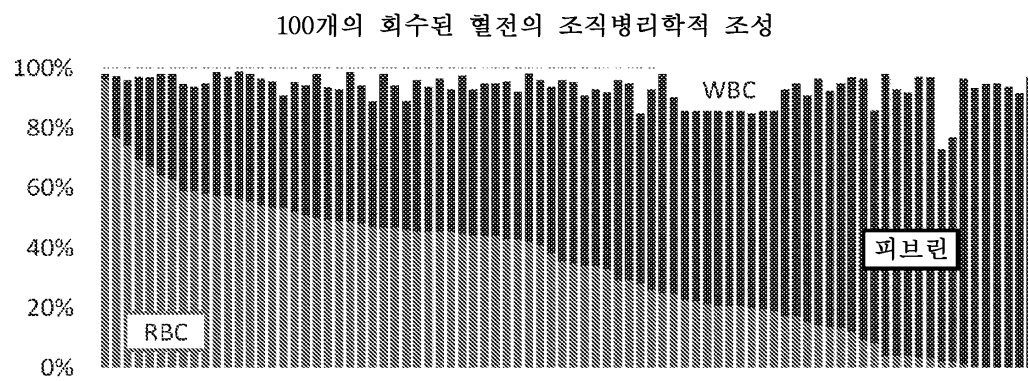
도면13



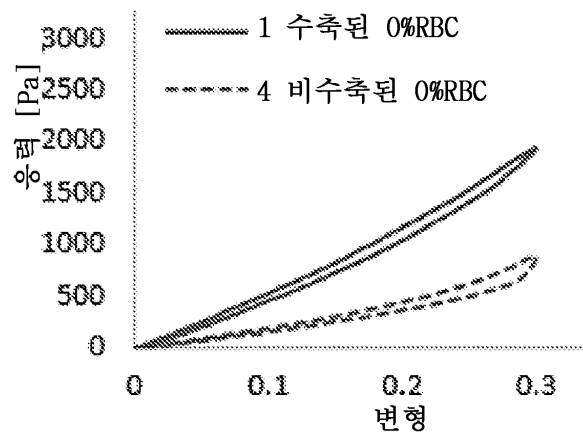
도면14



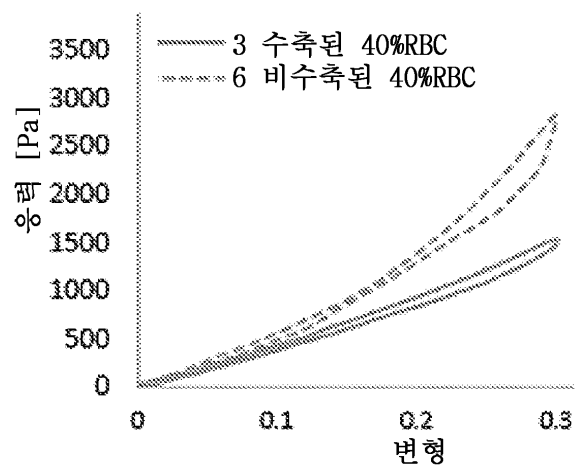
도면15



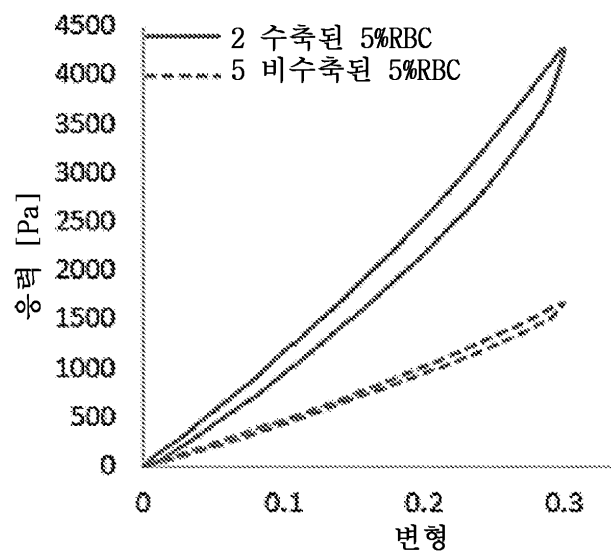
도면16a



도면16b

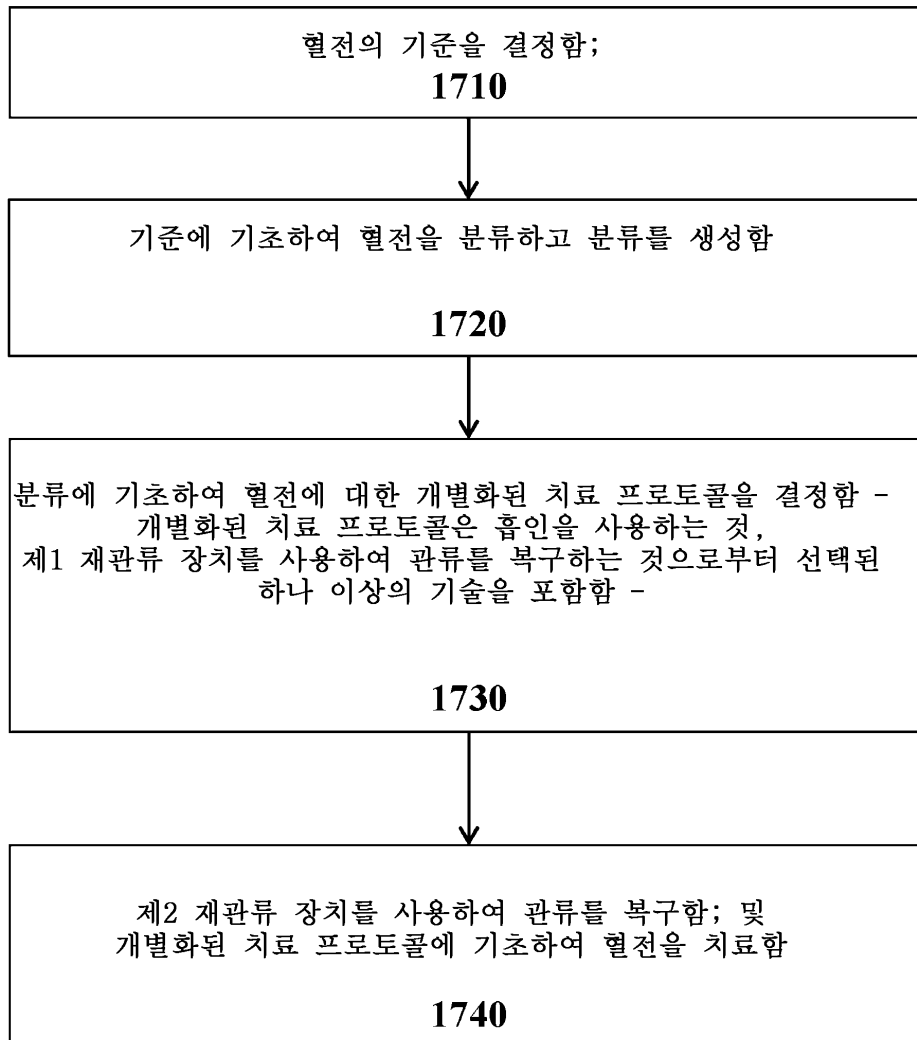


도면16c



도면17

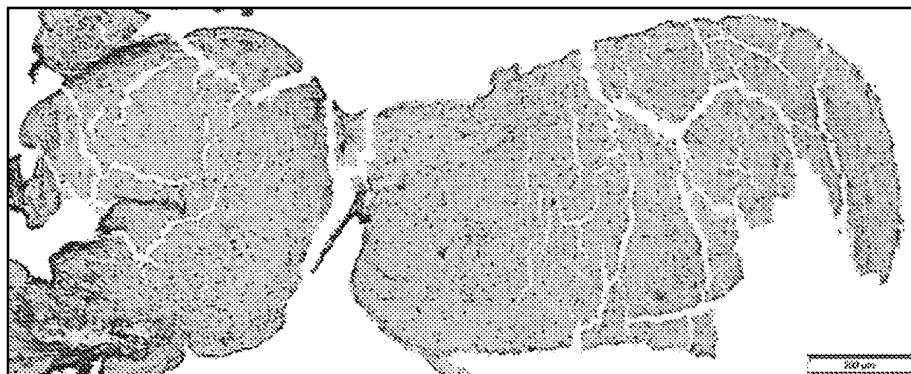
1700



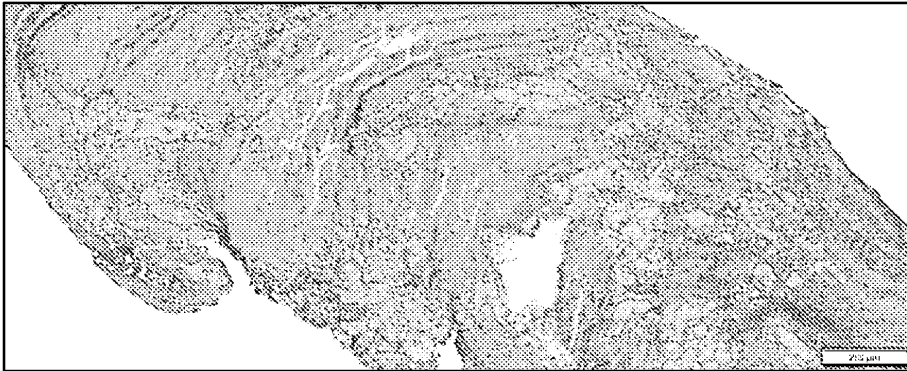
도면18

임상 특성들						
정맥내 rt-PA 투여, n(%)						38 (63.3)
대략적인 폐색 길이(mm), 평균±SD						20±30.1
폐색 부위, n(%)						
MCA(정의되지 않음)						6 (10)
M1 MCA						20 (33.3)
M2 MCA						10 (16.7)
ICA						8 (13.3)
조합된 ICA 및 MCA						10 (16.7)
조합된 ACA 및 MCA						2 (3.3)
뇌바다동맥						4 (6.7)
뇌졸중 원인, n(%)						
죽종색전성						15 (25)
심장색전성						20 (33.3)
원인불명						22 (36.7)
다른 결정된 원인						3 (5)
사례 당 최종 통과 수, n=사례들의 수(%)						
1회 통과	2회 통과	3회 통과	4회 통과	5회 통과	6회 통과	
23 (38.3)	17 (28.3)	8 (13.3)	5 (8.3)	4 (6.7)	3 (5)	
혈전제거 시도들						
	통과 1	통과 2	통과 3	통과 4	통과 5	통과 6
각각의 특정 통과를 수반하는 사례들의 수, n(%)	60 (100)	37 (62)	19 (32)	12 (9)	7 (2)	3 (8)
성공적으로 회수된 혈전 물질들을 갖는 통과들의 수, n(%)	55 (92)	24 (65)	14 (74)	6 (50)	4 (57)	3 (100)
통과 당 시술 기술, n=통과들의 수(%)						
기술	통과 1 (n=60)	통과 2 (n=37)	통과 3 (n=19)	통과 4 (n=12)	통과 5 (n=7)	통과 6 (n=3)
스텐트 제거기(n=124)	50 (83.3)	34 (91.9)	18 (94.7)	12 (94.7)	7 (100)	3 (100)
직접 흡인(n=14)	10 (16.7)	3 (8.1)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
통과 당 mTICI 점수(n=60); n=통과들의 수(%)						
통과 번호	0	1	2a	2b	2c	3
통과 1 (n=60)	12 (20.0)	5 (8.3)	9 (15.0)	12 (20.0)	6 (10.0)	16 (26.7)
통과 2 (n=37)	4 (10.8)	2 (5.4)	6 (16.2)	10 (27.0)	3 (8.1)	12 (32.4)
통과 3 (n=19)	1 (5.3)	0 (0)	3 (15.8)	7 (36.8)	2 (10.5)	6 (31.6)
통과 4 (n=12)	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)	5 (41.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
통과 5 (n=7)	1 (14.3)	0 (0)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)
통과 6 (n=3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	1 (33.3)
최종 mTICI 점수, n=사례들의 수(%)						
0	1	2a	2b	2c	3	
1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.7)	10 (16.7)	12 (20)	32 (53.3)	

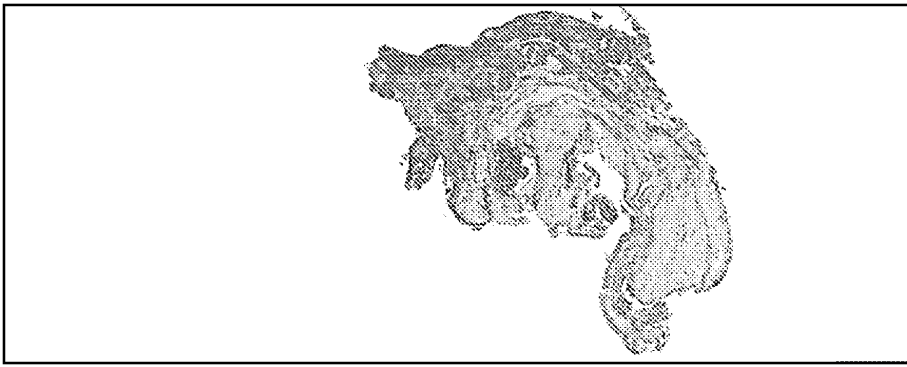
도면19a



도면19b



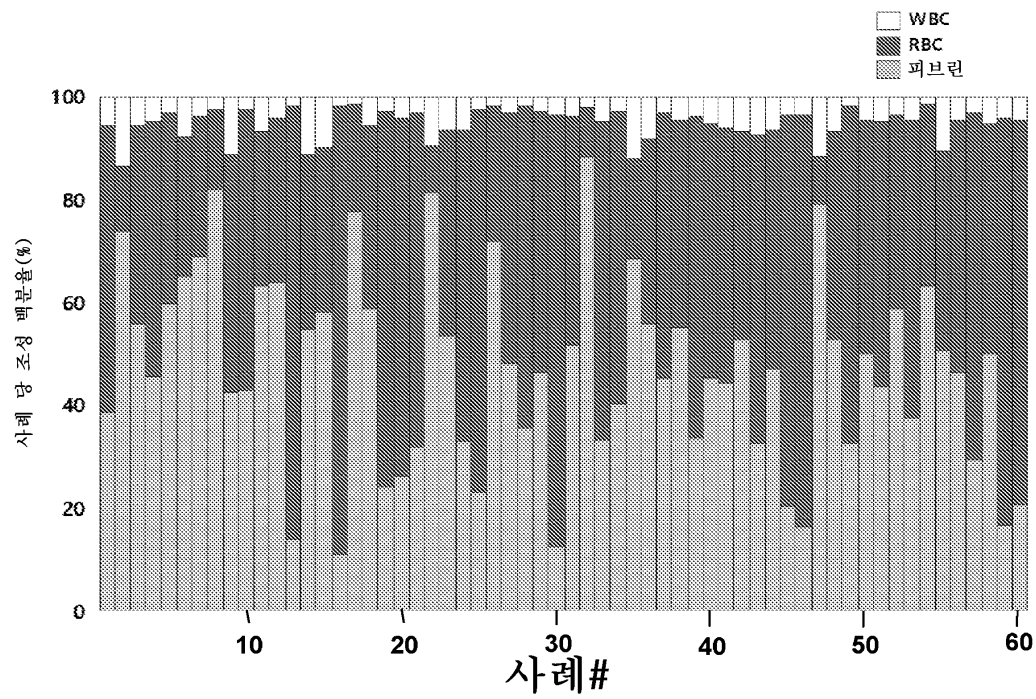
도면19c



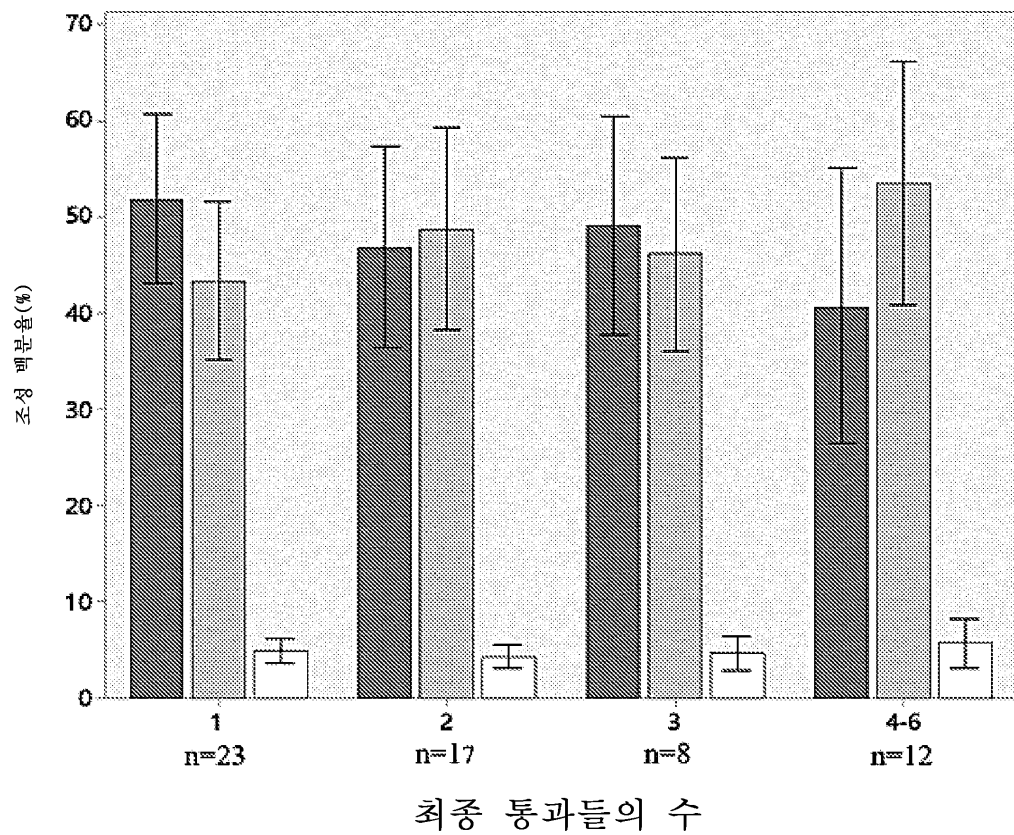
도면19d



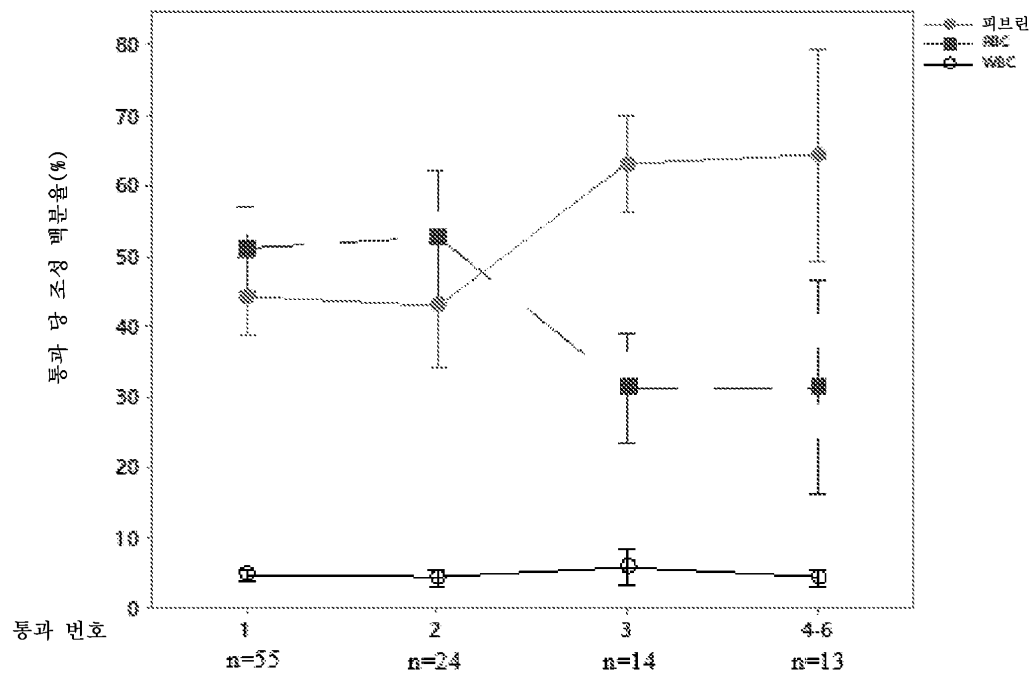
도면20



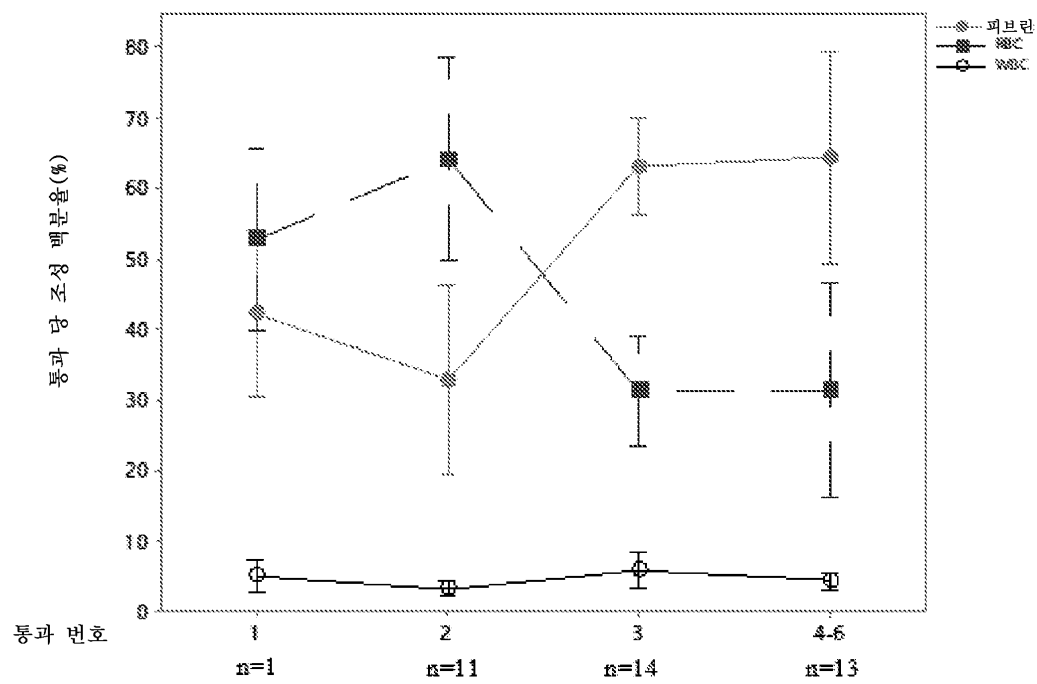
도면21



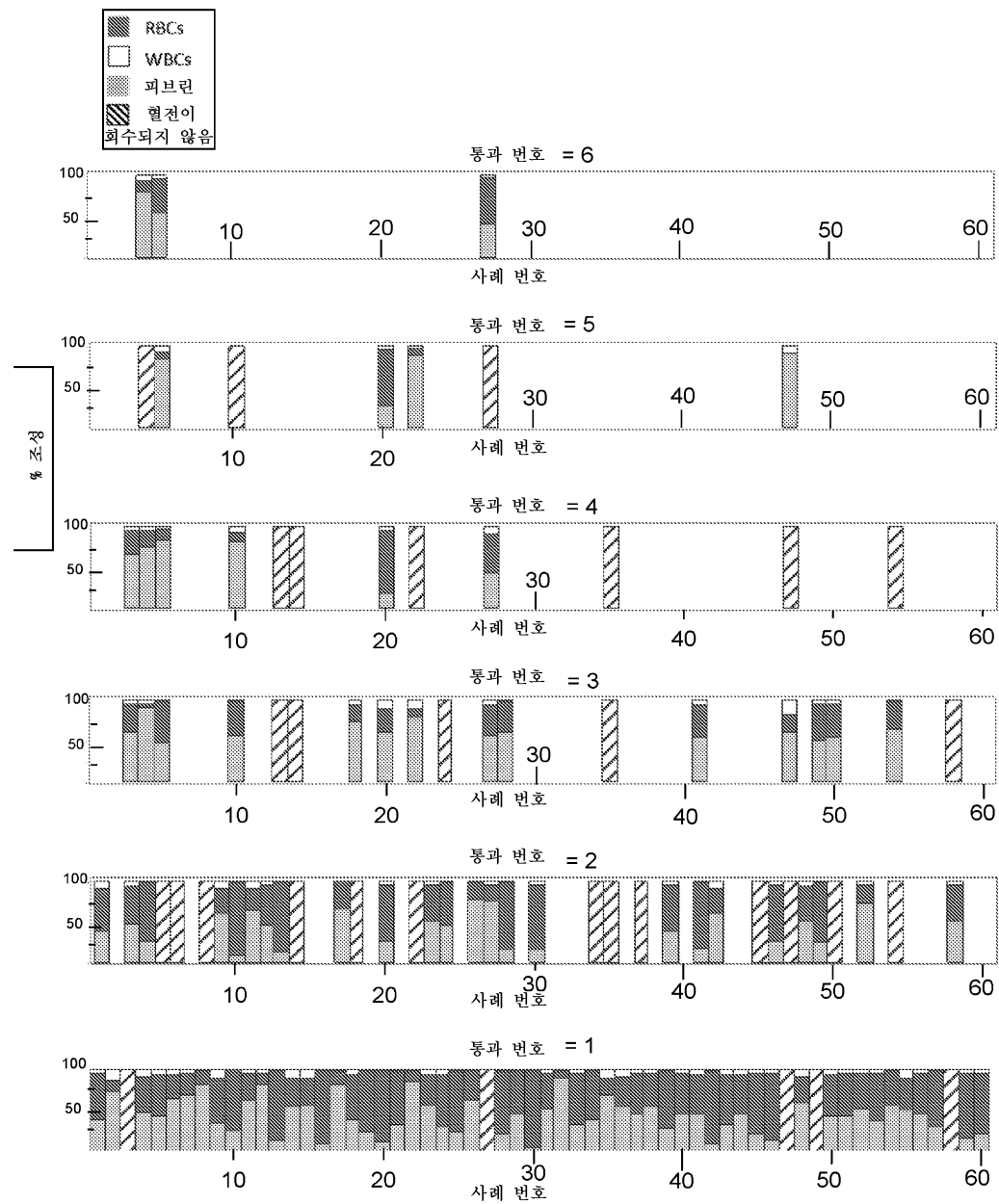
도면22a



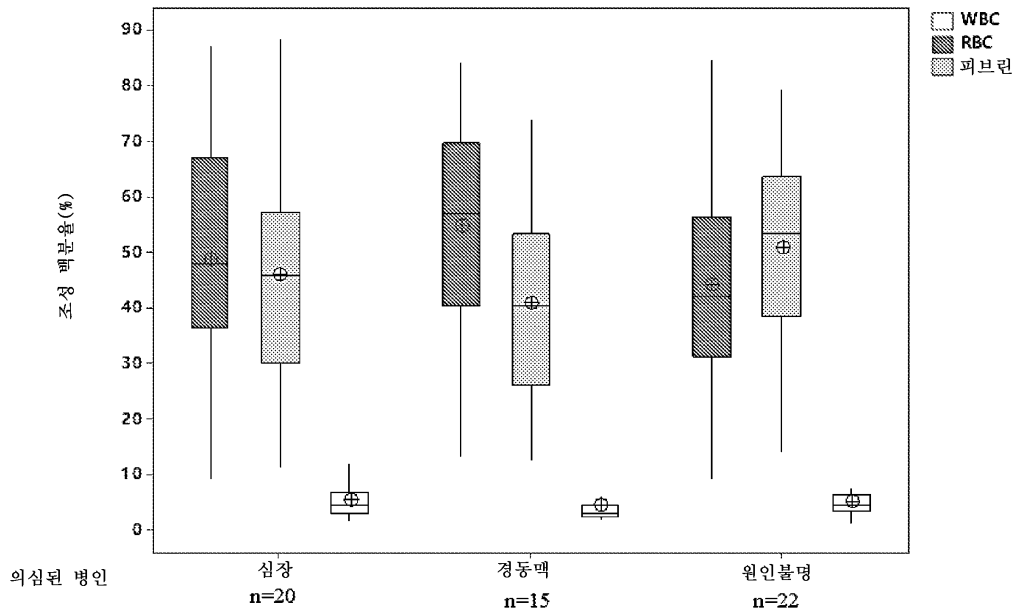
도면22b



도면23



도면24



도면25

