

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61B 5/00 (2006.01)  
A61N 1/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780030941.8

[43] 公开日 2009年8月12日

[11] 公开号 CN 101505654A

[22] 申请日 2007.8.17

[21] 申请号 200780030941.8

[30] 优先权

[32] 2006.8.22 [33] EP [31] 06119271.2

[86] 国际申请 PCT/IB2007/053290 2007.8.17

[87] 国际公布 WO2008/023314 英 2008.2.28

[85] 进入国家阶段日期 2009.2.20

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 D·帕纳那基斯 P·R·哈维

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
代理人 陈松涛

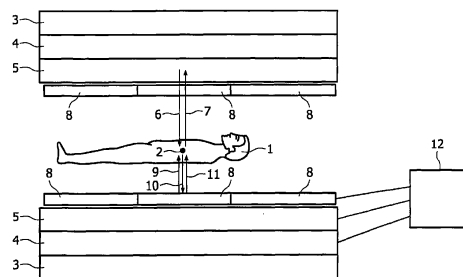
权利要求书5页 说明书21页 附图3页

### [54] 发明名称

用于获取哺乳动物身体信息的方法和装置

### [57] 摘要

本发明涉及一种用于获取与哺乳动物身体的一种或多种状态有关的信息的装置，包括：(a) 磁共振成像装置，其包括用于测量哺乳动物身体的选定位置处的温度  $T_i$  的第一组一个或多个射频线圈，(b) 包括第二组一个或多个射频线圈的局部加热装置，所述第二组包括至少两个通道，用于将聚焦的射频能量输送到所述哺乳动物身体的所述选定位置并升高其温度  $T_i$ ，以及(c) 用于根据所述温度  $T_i$  对由所述第二组线圈提供的所述射频能量进行调节以便达到和维持正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  的装置。



1、一种用于获取哺乳动物身体信息的方法，通过以频率  $\nu_2$  操作一组一个或多个射频聚焦线圈已经升高了所述哺乳动物身体的选定位置的温度  $T_1$ ，所述射频聚焦线圈组包括至少两个能够将能量聚焦在所述哺乳动物身体的所述选定位置处直到获得了预定温度  $T_p$  的通道，所述方法包括如下步骤：在与所述一组一个或多个射频聚焦线圈的所述操作至少部分同时地利用以频率  $\nu_1$  工作的射频监测线圈来监测所述温度  $T_1$ ，其中  $|\nu_2 - \nu_1|$  在 50—25000 kHz 的范围内，并且  $\nu_1$  是介于 120 MHz 与 130 MHz 之间的  $^1\text{H}$  拉莫尔频率。

2、根据权利要求 1 所述的方法，在升高所述温度  $T_1$  之前执行校准步骤，所述校准步骤包括如下步骤：

(i) 从所述一组一个或多个射频聚焦线圈向哺乳动物身体的所述选定位置提供射频能量，以及

(ii) 在所述一组一个或多个射频聚焦线圈处从所述哺乳动物身体的所述选定位置接收磁共振信号，所述信号含有位置相关性相位信息和位置相关性幅度信息。

3、根据权利要求 2 所述的方法，还包括：

利用所述位置相关性相位信息和所述位置相关性幅度信息，为所述一组一个或多个射频聚焦线圈的每个通道确定从所述每个通道发射射频能量以在所述哺乳动物身体的所述选定位置处产生来自所述每个通道的最大射频能量所需的相位和/或幅度。

4、根据权利要求 1 到 3 中的任一项所述的方法，其中对所述温度  $T_1$  的所述监测是利用磁共振成像技术进行的。

5、根据权利要求 4 所述的方法，其中所述磁共振成像技术是增强型质子转移技术。

6、根据权利要求 1 到 5 中的任一项所述的方法，可热激活输送系统能够释放有效量的一种或多种药剂，在升高所述哺乳动物身体的所述选定位置的所述温度之前已经给所述哺乳动物身体施予了该一种或多种药剂，在将所述哺乳动物身体的所述选定位置的所述温度  $T_1$  升高到正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  时，能够在所述选定位置处释放所述药剂，其中所述方法还包括以下步骤：利用涉及所述射频监测线圈的磁共振成像技术来监测所述一种或多种药剂在所述哺乳动物身体的所述选定位置处的瞬时浓度。

7、根据权利要求 6 所述的方法，其中附加的监测线圈以频率  $\nu_3$  工作，以便在与所述温度  $T_1$  的所述监测至少部分同时地监测所述瞬时浓度，其中  $\nu_3$  是除  $^1\text{H}$  之外的核子的拉莫尔频率，并且  $|\nu_3 - \nu_2|$  在 50—25000 kHz 的范围内。

8、根据权利要求 6 或 7 所述的方法，其中一种或多种药剂密封在温度敏感结构中，该温度敏感结构能够在将  $T_1$  升高到正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  时释放所述一种或多种药剂。

9、根据权利要求 6 或 8 所述的方法，其中  $36^\circ\text{C} \leq T_p \leq 45^\circ\text{C}$ 。

10、根据权利要求 9 所述的方法，其中  $37^\circ\text{C} \leq T_p \leq 41^\circ\text{C}$ 。

11、根据权利要求 8 所述的方法，其中所述温度敏感结构是温度敏感膜。

12、根据权利要求 11 所述的方法，其中所述温度敏感膜包括脂质体。

13、根据权利要求 12 所述的方法，其中所述脂质体包括含 lysolipid 的脂质体。

14、根据权利要求 6 到 13 中的任一项所述的方法，其中所述一种或多

种药剂是从由抗恶性肿瘤药剂、抗肿瘤药剂、抗生素药剂、抗真菌药剂、抗炎症药剂、免疫抑制药剂、抗感染药剂、抗病毒药剂、驱虫药剂、用于基因疗法的基因和抗寄生虫药剂构成的组中选择的。

15、根据权利要求6到13中的任一项所述的方法，其中利用磁共振谱技术来对所述一种或多种药剂在所述哺乳动物身体的所述选定位置处的所述瞬时浓度进行所述监测。

16、根据权利要求6到13中的任一项所述的方法，其中所述可热激活输送系统包括一个或多个药剂浓度标记。

17、根据权利要求16所述的方法，其中所述一个或多个药剂浓度标记是从由钆溶液、浸渍钆的微球、含 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{23}\text{Na}$ 和 $^{19}\text{F}$ 的物质构成的组中选择的。

18、根据权利要求16或17所述的方法，其中通过利用磁共振成像技术监测所述一个或多个标记来控制所述药剂浓度。

19、根据权利要求1到18中的任一项所述的方法，其中所述一组一个或多个射频聚焦线圈由两个或更多个单通道射频线圈构成。

20、根据权利要求1到18中的任一项所述的方法，其中所述一组一个或多个射频聚焦线圈由一个或多个多通道射频线圈构成。

21、一种用于执行根据权利要求1所述的方法的装置，包括：

(i)磁共振成像装置，其包括以频率 $\nu_1$ 工作的射频监测线圈，用于测量哺乳动物身体的选定位置处的温度 $T_1$ ，其中 $\nu_1$ 是 $^1\text{H}$ 核子的拉莫尔频率且介于120与130 MHz之间，

(ii)一组一个或多个射频聚焦线圈，所述第二组包括至少两个通道，其中所述一组一个或多个射频聚焦线圈以频率 $\nu_2$ 工作，该频率 $\nu_2$ 至少与所述

射频监测线圈的工作频率  $\nu_1$  相差 50 kHz，至多相差 25000 kHz，以便将聚焦的能量输送到所述哺乳动物身体的所述选定位置并升高其温度  $T_1$ ，以及

(iii) 用于根据所述温度  $T_1$  对由所述一组一个或多个射频聚焦线圈输送的所述能量进行调节以便达到和维持正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  的装置。

22、根据权利要求 21 所述的装置，其中所述一组一个或多个射频聚焦线圈包括用于在所述选定位置提供能量的射频发射装置和用于接收包含位置相关性相位信息和位置相关性幅度信息的信号的射频接收装置。

23、根据权利要求 20 到 22 中的任一项所述的装置，还包括以频率  $\nu_3$  工作的附加监测线圈，该频率  $\nu_3$  是除  $^1\text{H}$  之外的核子的拉莫尔频率，并且该频率  $\nu_3$  与  $\nu_2$  至少相差 50 kHz，至多相差 25000 kHz。

24、根据权利要求 21 到 23 中的任一项所述的装置，还包括利用所述位置相关性相位信息和所述位置相关性幅度信息为所述一组一个或多个射频聚焦线圈的每个通道确定从所述每个通道发射射频能量以在所述哺乳动物身体的所述选定位置处产生来自所述每个通道的最大射频能量所需的相位和/或幅度的装置。

25、一种用于热力学治疗的系统，包括：

(i) 一组一个或多个射频聚焦线圈，其能够在哺乳动物身体的选定位置处聚焦频率为  $\nu_2$  的能量，由此局部升高所述哺乳动物身体的温度  $T_1$ ，直到获得预定温度  $T_p$  为止，以及

(ii) 以频率  $\nu_1$  工作的用于在升高所述身体的所述选定位置的所述温度  $T_1$  的同时借助磁共振成像技术监测所述哺乳动物身体的选定位置的所述温度  $T_1$  的装置，其中  $|\nu_2 - \nu_1|$  在 50 到 25000 kHz 的范围内，并且其中  $\nu_1$  是介于 120 与 130 MHz 之间的  $^1\text{H}$  拉莫尔频率。

26、根据权利要求 25 所述的系统，其与可热激活输送系统一起使用，

---

在将所述哺乳动物身体的所述选定位置的所述温度  $T_1$  升高到正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  时,所述可热激活输送系统在所述哺乳动物身体的所述选定位置处释放一种或多种药剂,其中应用所述磁共振成像技术,以便监测所述一种或多种药剂在所述哺乳动物身体的所述选定位置处的瞬时浓度。

## 用于获取哺乳动物身体信息的方法和装置

### 技术领域

本发明涉及一种用于获取哺乳动物身体信息的方法，尤其是一种用于获取人体信息的方法。本发明还涉及一种执行用于获取哺乳动物身体信息，尤其是人体信息的方法的装置。本发明还涉及各种医疗应用，特别是诊断方法、治疗性治疗或预防性治疗，尤其是基于热激活药物的治疗。本发明还涉及一种用于热力学治疗，例如高温治疗的系统。该治疗可以基于从执行该方法或操作该装置所检索的信息。

### 背景技术

已经提出了磁共振成像技术来实现对某些疾病进行非侵入式和受控高温治疗，例如通过实现局部射频能量沉积，从而通过升高癌细胞的温度来杀死它们。

局部射频能量沉积的另一种应用是在选定位置按需释放密封的药剂，例如，保护性生物兼容膜内部的诸如化疗药剂等生物活性药剂。相对于不受控的给药而言，这样具有显著的重大优点。在用于诸如癌症治疗等治疗应用时，该技术会减轻甚至消除化疗药剂对健康组织的毒性效应。在基因治疗中，利用生物兼容膜可以将适当的基因高效地转移到含有靶细胞的器官。在用于局部药物输送的系统的总体设计中，密封膜的配方设计是主要的参数，这是因为它支配了释放的触发机制，这接着又影响了该方法的有效性。近年来，已经开发出这样一类有希望的生物兼容膜，包括含 lysolipid 的温度敏感的脂质体，已经将其设计成在大约 39°到 40°C 范围的适中温度下迅速释放活性药剂。

已知的与磁共振成像技术一起使用的局部射频能量沉积技术具有严重的局限性。参考现有技术，美国专利申请 No.2004/0199070 指出：这些技术一般依赖两个线圈：a)工作在 100 MHz 频率范围内的高温施加器（即射频聚焦线圈），目的是在患者体内实现射频场的充分聚焦；以及 b)工作在 8-64

MHz 频率范围内的监测线圈，目的是与射频聚焦线圈的 c.a.100 MHz 保持充分的分离。出于成像/监测的目的，为了激励磁共振，所选的磁共振频率要求基本场磁体中的磁场强度在 0.2 和 1.5T 之间。在这样低的基本场强度下，磁共振成像调节的温度测定就不是非常准确。

美国专利申请 No.2004/0199070 公开了一种磁共振设备和操作磁共振设备的方法，该磁共振设备及其操作方法部分解决了这个问题，其方式是用射频发射和接收单元来替代现有的磁共振设备的标准监测线圈，所述射频发射和接收单元具有多个可以彼此独立地激活的天线，目的是为了发射具有可预先设定的相位和幅度的射频辐射。该发射和接收单元可以充当(1) 监测单元，用于以足够高的精度评估含瘤身体区域的温度，以及(2) 聚焦单元，用于加热该含瘤身体区域。未使用额外的高温施加器。将同一频率的同一单元用于监测和加热意味着：对含瘤身体区域的温度监测和加热不能同时进行。另一方面，选择场强为 3T 的基本场磁体，从而实现被检查组织中温度的显式表示。这一场强意味着需要产生 123.2 MHz 的磁共振频率。这一磁共振频率对应于患者体内 10-30 cm 的波长和空气中的 2.5 m 的波长，因此，也可以使用这一频率来实现 RF 能量的充分强的聚焦，以加热选定位置。另一方面，聚焦单元的发射/接收能力使该单元能够向含瘤身体区域发送磁共振信号。在激励以后，含瘤区域辐射出磁共振信号形式的 RF 能量，这些磁共振信号随后被每个天线同时截取。利用相位和幅度差，可以导出激励各个天线在含瘤身体区域中产生聚焦 RF 辐射所需的相位和幅度。然后，严格利用这些事先为每个单独的发射天线确定的相位和幅度来激励这些天线。

该现有系统要求磁共振设备如此操作：反复短暂中断用射频能量辐照以加热选定身体位置，以便进行磁共振测量，从而探知选定身体位置的温度。这些交替的监测和聚焦步骤需要多次切换磁共振设备的工作方式。这样做的局限和缺点是给设备带来压力，可能导致其寿命缩短以及可靠性问题。此外，这在非自动方式下给设备用户带来压力并使自动化成本更加高昂。此外，美国专利申请 No.2004/0199070 未阐述按需局部释放药剂（例如，生物活性药剂）以及监测其浓度的问题。

因此，本领域需要一种改进的用于局部沉积射频能量的方法和装置，

该方法和装置能够真正同时实现将射频能量充分强地聚焦在身体的选定位置上并充分精确地监测该选定位置处的温度。

本领域还需要一种改进的方法和设备，用于将密封在热敏膜内的药剂，例如生物活性药剂输送到哺乳动物身体的选定位置处。具体而言，本领域需要这样一种改进的方法和装置，其中，可以在加热选定位置的同时监测有关哺乳动物身体的信息，例如，但不限于该选定位置处的药剂（例如生物活性药剂）的浓度和该选定位置的温度。本领域需要以高成本效益的方式解决这些问题，即，设计出容易制造和维护且容易适应现有磁共振成像设备或与之组合的设备。

## 发明内容

本发明的目的是提供一种改进的用于获取哺乳动物身体信息，尤其是人体信息的方法和/或提供一种改进的执行用于获取哺乳动物身体信息，尤其是人体信息的方法的装置。

本发明还涉及各种医疗应用，特别是诊断方法、治疗性治疗或预防性治疗，尤其是基于热激活药物的治疗。本发明还涉及一种用于热力学治疗，例如高温治疗的系统。该治疗可以基于从执行该方法或操作该装置所检索的信息。

一般说来，本发明基于如下一个意外发现：通过同时操作频率差异值在 50 kHz 和 25000 kHz 之间的一个或多个射频聚焦线圈和射频监测线圈，可以真正地在精确监测温度的同时将聚焦的射频能量输送到哺乳动物身体的选定位置处以升高其温度。

本发明还基于如下意外发现：在诸如生物活性药剂之类的药剂在哺乳动物身体选定位置处的浓度太低而无法发生效力时，通过在该位置处加热，而无需利用侵入式传感器和/或无需对该选定位置进行不必要的加热，就能够输送密封在热敏膜内的可热激活的药剂，例如生物活性药剂。本发明还基于如下意外发现：在使用磁共振成像技术监测哺乳动物身体选定位置处的已事先施予给所述哺乳动物身体的诸如生物活性药剂等药剂的浓度以及该选定位置的温度时，可以用非侵入方式获取关于哺乳动物身体的有用且可靠的信息。

本发明还基于如下意外发现：利用一种装置，可以容易地实现上述非侵入式信息获取方法，其中该装置除了包括用于测量哺乳动物身体的选定位置处体温的已知类型的磁共振成像装置外，还包括用于将身体温度局部升高到期望温度的装置。这种用于升高身体温度的装置可以将能量聚焦到身体的选定位置处。例如，用于升高温度的装置可以包括一组一个或多个射频聚焦线圈，其包括至少两个通道，用于将聚焦的射频能量输送到哺乳动物身体的所述选定位置并升高其温度。还可以提供一种用于调制由所述聚焦线圈组输送的射频能量以便达到和维持预定温度的装置。

本发明的实施例涉及一种用于获取哺乳动物身体信息的方法，通过以频率  $\nu_2$  操作一组一个或多个射频聚焦线圈已经升高了哺乳动物身体的选定位置的温度  $T_1$ ，所述射频聚焦线圈组包括至少两个能够将能量聚焦在哺乳动物身体的选定位置处直到获得了预定温度  $T_p$  的通道。该方法包括如下步骤：至少部分地在与操作所述一组一个或多个射频聚焦线圈的同时，以频率  $\nu_1$  操作一组一个或多个射频监测线圈，该频率  $\nu_1$  优选介于 120 和 130 MHz 之间，其中  $|\nu_2 - \nu_1|$  最小为 50 kHz，优选最小为 100 kHz，最优选最小为 200 kHz，并且其中  $|\nu_2 - \nu_1|$  最大为 25000 kHz，优选最大为 20000 kHz，最优选最大为 10000 kHz。

本实施例是有利的，这是因为它能够同时执行精确的监测步骤和聚焦步骤而不会出现干扰的问题。

作为另一个附加特征，可以在升高哺乳动物身体的选定位置的温度  $T_1$  之前执行校准步骤。该校准优选包括如下步骤：

(i) 从所述一组一个或多个射频聚焦线圈向哺乳动物身体的所述选定位置处提供频率为  $\nu_1$  的射频能量，以及

(ii) 在所述一组一个或多个射频聚焦线圈处从所述哺乳动物身体的所述选定位置接收磁共振信号，所述信号含有位置相关性相位信息和位置相关性幅度信息。

该特征是有利的，这是因为能够获取对于优化从一个或多个射频聚焦线圈发送的用于加热哺乳动物身体的选定位置的波性质有用的信息。

作为另一个附加特征，可以利用上面获取的位置相关性相位信息和位置相关性幅度信息来为所述一组一个或多个射频聚焦线圈的每一个通道确

定在哺乳动物身体的选定位置处产生最大射频能量所需的相位和/或幅度。这能够主要加热感兴趣的选定位置而限制对周围进行加热。

作为另一个附加特征，借助磁共振成像技术，操作一个或多个射频监测线圈执行了温度  $T_1$  的监测。

该特征是有利的，这是因为在升高该温度的同时监测选定位置的温度允许相应地控制加热过程，因此避免了对选定位置的有害性过度加热。

作为另一个附加特征，上文所称的磁共振成像技术是考虑了脂肪相信息的增强型质子转移技术（enhanced proton shift technique），对于温度测量而言，这是比传统质子转移技术更为敏感的方法。

作为附加的特征，本发明提供了一种有用的实施例，在这种情况下，可热激活输送系统能够释放一种或多种药剂，例如生物活性药剂，在升高哺乳动物身体的选定位置的温度之前已经给哺乳动物身体施予了有效数量的一种或多种药剂，例如生物活性药剂，在将哺乳动物身体的选定位置的温度  $T_1$  升高到或超过正常哺乳动物的体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  时能够在选定位置释放药剂，例如生物活性药剂。在本实施例中，借助磁共振成像技术，操作射频监测线圈执行了对一种或多种药剂，例如生物活性药剂在哺乳动物身体的选定位置处的瞬时浓度的监测。

本实施例是有利的，这是因为通过监测诸如生物活性药剂等药剂的浓度，能够确保在下述时间段以外不产生热量，在该时间段内，有效量的诸如生物活性药剂之类的药剂存在于感兴趣的选定位置处。

作为上述实施例之内的附加特征，可以使用附加的监测线圈，使得两个监测线圈之一以频率  $\nu_3$  工作，以便监测所述瞬时浓度，同时另一监测线圈至少部分同时地以频率  $\nu_1$  工作，以便监测所述温度  $T_1$ ，所述频率  $\nu_3$  是除  $^1\text{H}$  之外的核子的拉莫尔频率，如此选择该频率，使得  $|\nu_3 - \nu_2|$  在 50 到 25000 kHz 之间。

该特征是有利的，这是因为能够同时（1）加热选定位置，（2）进行控制，使得在生物活性物质的浓度不够的时候不进行不必要的加热，以及（3）进行控制，使得温度维持在  $T_p$  而决不超过该温度。

作为上述实施例之内的附加特征，可以将一种或多种药剂，例如生物活性药剂密封在温度敏感结构中，该结构能够在将哺乳动物身体的选定位置

置的温度  $T_1$  升高到正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  时释放一种或多种药剂，例如生物活性药剂。该特征是有利的，这是因为该温度敏感结构阻止了诸如生物活性药剂等药剂与感兴趣的选定位置和选定时间段以外的哺乳动物身体有任何接触。

作为另一个附加特征，所述可热激活输送系统可在温度  $T_p$  下热激活，该温度  $T_p$  处于从  $36^\circ\text{C}$  到  $45^\circ\text{C}$  的范围内，优选处于从  $37^\circ\text{C}$  到  $41^\circ\text{C}$  的范围内。它的优点是限制加热，以达到对研究或治疗用的选定位置的相邻细胞无危险的温度。

作为另一个附加特征，诸如生物活性药剂等药剂密封在温度敏感膜中，该温度敏感膜可以包括脂质体，例如含 lysolipid 的脂质体。这些输送系统的优点是具有生物兼容性并在被认为对本发明有用的范围内的窄温度范围内输送它们的内容物。

作为另一个附加特征，可以从由抗恶性肿瘤药剂、抗肿瘤药剂、抗生素药剂、抗真菌药剂、抗炎症药剂、免疫抑制药剂、抗感染药剂、抗病毒药剂、驱虫药剂、用于基因疗法的基因和抗寄生虫药剂构成的组中选择用于本发明的可热激活输送系统的一种或多种药剂，例如生物活性药剂。

作为另一个附加特征，借助磁共振谱技术来实施瞬时浓度监测步骤，其优点是能够以非侵入和简单方式测量该浓度，而无需结合附加的标记。

作为另一个附加特征，所述可热激活系统可以包括一个或多个药剂浓度标记，例如，但不限于钆溶液、浸渍钆的微球、含  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{23}\text{Na}$  或  $^{19}\text{F}$  的物质。该特征还能够利用更快、更灵敏的磁共振成像技术来监测它们的浓度。例如，可以通过增加标记的量来提高灵敏度。它还有助于同时监测选定位置处的局部温度（以频率  $\nu_1$ ）以及同一选定位置处的瞬时浓度（以频率  $\nu_3$ ）。

作为本发明的另一个附加特征，所述一组一个或多个射频线圈包括两个或更多个单通道射频线圈。这样，可以将波源更加自由地设置在与希望进行加热的选定位置的直接邻域中的各个地方。

作为另一个附加特征，所述一组一个或多个射频线圈包括一个或多个多通道射频线圈，优选包括一个多通道射频线圈，与使用两个或更多单通道射频线圈相比，多通道射频线圈在经济上是有利的。

本发明的另一方面涉及一种装置，包括：

(i)磁共振成像装置，其包括以频率  $\nu_1$  工作的一组一个或多个射频监测线圈，用于测量哺乳动物身体的选定位置处的身体温度  $T_1$  和/或哺乳动物身体的选定位置处的药剂，例如生物活性药剂的浓度，

(ii)一组一个或多个射频聚焦线圈，所述第二组包括至少两个通道，其中所述一组一个或多个射频聚焦线圈以频率  $\nu_2$  工作，该频率  $\nu_2$  至少与所述一组一个或多个射频监测线圈的工作频率  $\nu_1$  相差 50 kHz，至多相差 25000 kHz，以便将聚焦的能量输送到所述哺乳动物身体的所述选定位置并升高其温度  $T_1$ ，以及

(iii)用于根据所述温度  $T_1$  对由所述一组一个或多个射频聚焦线圈输送的所述能量进行调节以便达到和维持所述正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  的装置。

本实施例是有利的，原因在于：通过提供用于同时（1）监测选定位置的温度和/或选定位置的药剂，例如生物活性药剂的浓度以及（2）监测温度升高的装置，本发明确保了在下述时间段以外不发生过度加热和/或不产生热量，在该时间段内，有效量的诸如生物活性药剂之类的药剂存在于感兴趣的选定位置处，并且本发明同时进行精确的监测步骤和良好的聚焦步骤，而没有干扰的问题。

作为本发明的装置的另一个附加特征，所述一组一个或多个射频聚焦线圈包括用于在所述选定位置提供能量的射频发射装置和用于接收含有位置相关性相位信息和位置相关性幅度信息的信号的射频接收装置。该特征是有利的，这是因为利用这些信息能够为第二组一个或多个射频线圈确定从每个通道发射射频能量以在所述哺乳动物身体的选定位置处产生来自每个通道的最大射频能量所需的相位和/或幅度，这是本实施例的另一附加特征。这允许主要加热感兴趣的选定位置而限制对周围区域进行加热。

作为另一个附加特征，本发明的装置可以包括以频率  $\nu_3$  工作的附加监测线圈，所述频率  $\nu_3$  是除  $^1\text{H}$  之外的核子的拉莫尔频率，该频率  $\nu_3$  与  $\nu_1$  至少相差 50 kHz，至多相差 25000 kHz。该特征是有利的，这是因为能够同时（1）加热选定位置，（2）进行控制，使得在生物活性物质的浓度不够的时候，不进行不必要的加热，以及（3）进行控制，使得温度维持在  $T_p$  而决不

超过该温度。

本发明的另一方面涉及一种用于热力学治疗的系统，包括：

(i) 一组一个或多个射频聚焦线圈，其能够在哺乳动物身体的选定位置处聚焦频率为  $\nu_2$  的能量，由此局部升高所述哺乳动物身体的温度  $T_1$ ，直到获得预定温度  $T_p$  为止，以及

(ii) 以频率  $\nu_1$  工作的用于在升高身体的选定位置的温度  $T_1$  的同时借助磁共振成像技术获取所述哺乳动物身体信息的装置，其中  $|\nu_2 - \nu_1|$  在 50 到 25000 kHz 的范围内。

作为该治疗系统的附加特征，该磁共振成像技术通过监测温度  $T_1$  而工作。该特征是有利的，这是因为在升高该温度的同时监测选定位置的温度允许相应地控制加热过程，因此避免了对哺乳动物身体的选定位置的有害性过度加热。

作为又一个附加特征，可以将本发明的热力学治疗系统与可热激活输送系统的使用相结合，后者能够在将哺乳动物身体的选定位置的温度  $T_1$  升高到正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  时在哺乳动物身体的选定位置释放一种或多种药剂，例如生物活性药剂，其中磁共振成像技术进行工作，用于监测一种或多种药剂，例如生物活性药剂在哺乳动物身体的选定位置处的瞬时浓度。

该特征是有利的，这是因为通过监测药剂，例如生物活性药剂的浓度，可以确保在下述时间段以外不产生热量，在该时间段内，有效量的诸如生物活性药剂之类的药剂存在于感兴趣的选定位置处。

## 附图说明

图 1 是根据本发明一个实施例的装置示例的侧视图的示意图；

图 2 是描述根据本发明实施例的方法的流程图；以及

图 3 是描述根据本发明实施例的方法的流程图。

## 具体实施方式

将针对特定实施例并参考特定附图描述本发明，但本发明不限于此，而是仅由权利要求的限制。权利要求中的任何附图标记不应被理解成是限

制范围。描述的附图仅是示意性的，而非限制性的。在附图中，出于例示的目的，可以放大一些元件的尺寸，并且一些元件的尺寸并非按照比例绘制。在本说明书和权利要求中使用“包括”一词的地方，不排除包括其他元件或步骤。在提及单数名词而使用不定冠词或定冠词的地方，例如“一”、“一个”或“该”，这包括多个该名词，除非特别指出不同。

此外，说明书和权利要求中的术语第一、第二、第三等用于区分类似元件，未必用于描述相继或时间次序。要理解的是，在适当环境下这样使用的术语是可以互换的，并且这里所述的本发明实施例可以按不同于本文所述或所示的其他次序工作。

在实施例中，本发明涉及一种用于控制对哺乳动物身体内选定位置加热的方法，以便达到足以获得治疗效果（例如对肿瘤的高温治疗）的预定温度  $T_p$ 。为了避免对选定位置或暴露于热量的其他身体位置过度加热，至少对选定位置并且任选对暴露于热量的其他身体位置中之一或多个中的温度  $T_1$  或温度分布进行监测。与加热哺乳动物身体内部选定位置至少部分同时地执行这一监测。优选地，实施反馈过程，以便通过将温度监测和加热过程相关联来控制温度  $T_1$ ，例如提供控制器来基于温度监测步骤的输出调节加热过程。

在另一个实施例中，本发明涉及一种用于控制一种或多种药剂，例如生物活性药剂的局部输送的方法，以便将该药剂的治疗作用聚焦到哺乳动物身体的选定位置。作为所述方法的预备步骤，准备一种或多种可热激活的药剂，例如生物活性药剂。例如，可热激活药剂，例如生物活性药剂可以包括在达到特定温度  $T_p$  就释放的药物。例如，可以将一种或多种药剂，例如生物活性药剂密封在温度敏感结构（例如膜）中，然后将其给送到哺乳动物身体。然后，可以将哺乳动物身体内需要诸如生物活性药剂等药剂释放的选定位置加热到温度  $T_p$ ，由于在加热时膜的物理和/或化学性质劣化，该温度足以导致所述释放（因此优化了预期的效果，以及通过仅在该位置释放药剂，例如生物活性药剂，使可能的副作用最小）。为了能够仅在它的浓度适当的时候在选定身体位置处释放一种或多种药剂，例如生物活性药剂，优选监测被密封的一种或多种药剂，例如生物活性药剂的局部浓度。任选地，在施予密封的一种或多种药剂，例如生物活性药剂之前，启动该

监测，以便至少确定它们在选定区域的初始浓度。对密封的一种或多种药剂，例如生物活性药剂的监测优选一直持续，直到监测到适当的浓度并开始加热过程为止。还可以在整个受控加热过程期间同时持续进行监测过程，直到密封的药剂，例如生物活性药剂的局部浓度不再适当且加热过程停止为止。这代表了一种用于避免不必要加热选定位置的方式。为了避免对选定位置或暴露于热量的其他身体位置进行过度加热，优选至少对选定位置并且任选对其他身体位置中之一或多个的温度  $T_1$  或温度分布进行监测。优选在加热选定位置的同时进行该监测步骤。优选地，实施反馈过程，以通过将温度监测与加热过程相关联来控制温度  $T_1$ ，例如提供控制器来基于温度监测步骤的输出调节加热过程。

本发明的另一个实施例包括一种预防、治疗或诊断哺乳动物身体内疾病的方法，包括如下步骤：

(i)通过局部加热装置，例如通过操作一组一个或多个能量源来升高身体选定位置的温度  $T_1$ ，局部加热装置优选能够将能量聚焦在哺乳动物身体的所述选定位置，直到获得预定温度  $T_p$  为止，以及

(ii)利用磁共振成像技术来监测温度  $T_1$ 。优选地，与局部加热装置的工作至少部分同时地执行该监测。

本发明的另一个实施例包括一种预防、治疗或诊断哺乳动物身体内疾病的方法，包括如下步骤：

a)在哺乳动物需要时，给哺乳动物施予有效量的一种或多种药剂，例如生物活性药剂，该药剂，例如生物活性药剂可被热激活，即，该药剂可以在超过正常哺乳动物体温  $T_b$  的预定温度  $T_1$  或更高温度或在某个绝对温度下释放。所述一种或多种药剂，例如生物活性药剂可以密封在例如温度敏感膜中，该膜能够在正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_1$  或更高温度下释放所述一种或多种药剂，例如生物活性药剂，

b)借助磁共振成像技术来对哺乳动物身体内需要一种或多种药剂，例如生物活性药剂释放的选定位置处的一种或多种药剂，例如生物活性药剂的瞬时浓度进行监测，

c)通过局部加热装置，例如通过使用一组一个或多个能量源来升高身体的所述位置的温度  $T_1$ ，所述局部加热装置优选能够将能量聚焦在哺乳动物

身体的所述选定位置，直到获得预定温度  $T_p$  为止。优选地，该步骤与步骤 b) 至少部分同时地进行，以及

d) 利用磁共振成像技术来监测所述温度  $T_1$  的升高。优选地，与步骤 c) 至少部分同时地进行该监测步骤。

在另一个实施例中，本发明涉及一种用于获取哺乳动物身体的信息，例如哺乳动物身体的一个或多个状态的方法，该哺乳动物身体的选定位置的温度  $T_1$  已经被升高。对于哺乳动物身体的一个或多个状态，必需要理解为哺乳动物身体的一个或多个位置（例如温度已经升高的哺乳动物身体的选定位置）的物理、生物或化学状态。具体而言，这涉及到该位置的温度  $T_1$  和/或该位置的药剂，例如生物活性药剂的浓度。利用一个或多个能量源来促使温度  $T_1$  的这种升高，该能量源优选能够将能量（频率为  $\nu_2$ ）聚焦在哺乳动物身体上的感兴趣的选定位置处。优选地，所述一个或多个能量源是一组一个或多个射频聚焦线圈，所述组包括至少两个通道，每个通道能够彼此独立地发射射频能量。升高身体的温度，直到获得预定温度  $T_p$ 。本发明的方法包括以频率  $\nu_1$  操作一组一个或多个射频监测线圈的步骤，操作该线圈组是为了获取与哺乳动物身体的一个或多个状态有关的信息。优选地，在操作所述一组一个或多个射频聚焦线圈的同时，操作该组一个或多个射频监测线圈。

在另一个实施例中，本发明涉及一种用于获取哺乳动物身体的信息，例如哺乳动物身体的一个或多个状态的方法，事先已经给该哺乳动物身体施予了有效量的一种或多种药剂，例如生物活性药剂。如先前所述，该药剂，例如生物活性药剂优选是可热激活的。例如，将药剂，例如生物活性药剂，密封在温度敏感膜内，该温度敏感膜能够在哺乳动物身体的选定位置的温度  $T_1$  升高到或超过正常哺乳动物身体温度  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$  时将药剂释放在该选定位置处。利用一组一个或多个射频能量源来促使温度  $T_1$  的这种升高，所述一组一个或多个射频能量源能够将能量聚焦在哺乳动物身体上的感兴趣的选定位置处。升高温度，直到获得预定温度  $T_p$ 。

优选地，本发明的方法包括如下其他步骤：

a) 借助磁共振成像技术来监测哺乳动物身体的选定位置处的一种或多种生物活性药剂的瞬时浓度，以及

b)利用磁共振成像技术来监测温度  $T_1$ 。步骤 (b) 以及步骤 (a) 优选与选定位置的温度升高至少部分同时地进行。这意味着：

-优选在选定位置处的温度升高的同时，即在操作所述一组一个或多个射频能量源的同时，执行步骤 (a)；

-优选在选定位置处的温度升高的同时，即在操作所述一组一个或多个射频能量源的同时，执行步骤 (b)；

-步骤 (a) 和步骤 (b) 彼此不是同时执行的，这是因为它们都是由处于同一频率  $\nu_1$  下的监测线圈实现的。

在又一个实施例中，本发明涉及一种能够执行上述方法的每一种的装置，其优选包括：

(i)已知类型的磁共振成像装置，例如包括以频率  $\nu_1$  工作的射频监测线圈，用于测量哺乳动物身体的选定位置的身体温度  $T_1$ ，

(ii)局部加热装置，用于向哺乳动物身体的选定位置输送聚焦的能量并因而升高其温度  $T_1$ ，所述局部加热装置例如是一组一个或多个射频聚焦线圈，所述线圈组包括至少两个通道，用于向哺乳动物身体的所述选定位置输送聚焦的射频能量并因而升高其温度  $T_1$ 。该组一个或多个射频聚焦线圈以频率  $\nu_2$  工作，频率  $\nu_2$  至少与所述一组一个或多个射频监测线圈的工作频率  $\nu_1$  相差 50 kHz，优选至少与  $\nu_1$  相差 100 kHz，最优选至少与  $\nu_1$  相差 200 kHz。

在本发明的特定实施例中，利用以频率  $\nu_3$  工作的一个附加监测线圈同时（即一起）执行步骤 a) 和步骤 b)，所述频率  $\nu_3$  是除  $^1\text{H}$  之外的核子的拉莫尔频率，例如  $|\nu_2 - \nu_3|$  最小是 50 kHz，优选最小是 100 kHz，最优选最小是 200 kHz，其中  $|\nu_2 - \nu_3|$  最大是 25000 kHz，优选最大是 20000 kHz，最优选最大是 10000 kHz。

在有利的实施例中，本发明的装置还可以包括控制单元，用于调节由局部加热装置输送的能量，例如，根据温度  $T_1$  来控制由该组射频聚焦线圈输送的射频能量，以便达到和维持正常哺乳动物体温  $T_b$  以上的预定温度  $T_p$ 。

根据上文所述的实施例，适用于本发明的药剂，例如生物活性药剂，包括治疗药物、药理学活性药剂、营养分子、化妆药剂、诊断药剂和用于成像的造影剂。适当的治疗药物例如包括：

-抗肿瘤药剂和抗肿瘤药剂，例如但不限于亚德利亚霉素、道诺霉素、carinomycin、N-acetyl-diamycin、苯甲酰胍柔红霉素、5-imidodaunomycin、acetyl-daunomycin、表柔比星、长春新碱、长春碱、依托泊苷、玫瑰树碱、喜树碱、紫杉醇、多西紫杉醇（泰素帝）、米托坦、顺氯氨铂和胆甾醇对苯乙酸氮芥，

-抗生素，

- 抗真菌剂，

-抗炎剂，例如但不限于强的松、甲基-强的松龙、paramethazone、11- fludrocortisol、去炎松、倍他米松、氟美松、布洛芬、吡罗昔康、倍氯米松、甲氨蝶呤、阿扎立平、依曲替酯、蒽林、psoralins 或阿斯匹林，

-免疫抑制药剂，例如但不限于环孢霉素，

-抗感染药剂，

-抗病毒素，

-驱虫药剂，

-用于基因疗法的基因，以及

-抗寄生虫化合物。

其他适当的药理学药剂例如包括：

-麻醉药，例如但不限于甲氧氟烷、异氟烷、恩氟烷、三氟溴氯乙烷和苯佐卡因，

-抗溃疡药物，例如但不限于甲氰咪胺，以及

-抗癫痫药剂，例如但不限于巴比妥酸盐，以及

-肌肉松弛药（例如但不限于丹曲洛林和安定）。

适当的营养分子包括氨基酸、糖、调味化合物、蛋白质、碳水化合物、维生素类和脂肪等。适当的显像剂包括超声波造影剂、无线造影剂（例如放射性同位素或含放射性同位素的化合物）或磁性造影剂（例如顺磁化合物）。

诊断药剂包括染料（例如生命蓝）。

可热激活的药剂，例如生物活性药剂优选在相关哺乳动物的正常温度以上的温度下被激活，例如对于人类而言，可热激活的药剂在大约 37°C 以上的温度下被激活。尤其有用的是在 36°和 45°C 之间的温度，优选在 37°

和 41°C 之间,更优选在 39°和 41°C 之间。对于本发明而言,使药剂(例如,生物活性药剂)可热激活的方式并不重要,只要所述药剂,例如生物活性药剂在上述温度范围内被激活即可。换言之,药剂,例如生物活性药剂在上述温度范围以下必须处于不活动形式,而在该温度范围之内必须处于活动形式。例如,可以通过与一种或多种其他药剂结合来使药剂,例如生物活性药剂失去活性,在上述温度范围之内,所述其他药剂游离出去并因此激活药剂,例如生物活性药剂。例如,可以利用在该温度范围内变泄漏的结构涂布该药剂,例如生物活性药剂,或者将其密封于该结构中。优选地,该结构应当是生物兼容的。特定实施例是使用温度敏感膜。优选地,该膜应当低于微观尺寸(例如 0.01-1  $\mu\text{m}$ )。适当的膜包括,但不限于脂质体。脂质体由密封了含水内部隔室的一个或多个脂质双层膜构成。脂质体适于本发明,原因在于:尽管它们在正常情况下不泄漏,但在它们的温度升高到它们的凝胶-液晶相转变温度以上时,它们开始释放其内容物。对在本发明中使用还有用的是改性的脂质体,例如,但不限于涂布了聚合物的脂质体。利用精选的聚合物或共聚物涂布脂质体,这是一种对脂质体开始泄漏的温度和使该泄漏扩大的温度进行控制的可能方式。涂布有聚合物的脂质体的非限制性示例是如美国专利 No.5720976 中所述的表面涂布有 N-异丙基丙烯酰胺/丙烯酸十八酯/丙烯酸的共聚物的脂质体。可用于本发明中的另一类改性脂质体是利用表面活性药剂改性的脂质体。这类脂质体在它们的膜内包含一些药剂,这些药剂改变释放脂质体内部密封的内容物的温度或释放该内容物的量和/或速度。用于本发明的适当表面活性药剂的示例包括但不限于棕榈酰衍生物、十八烷酰衍生物、聚乙二醇、甘油基棕榈酸酯、单油酸甘油酯、神经酰胺、PEG-神经酰胺和治疗用脂类。适当的治疗用脂类例如包括 C-18 醚链接的溶血卵磷脂。在优选实施例中,本发明中使用的表面药剂是 lysolipid,例如但不限于单棕榈酰-卵磷脂。

还可以通过链接到如下药剂来进一步对上述任一类膜进行改性,其中所述药剂能够专门与需要药物释放的目标特定区域进行交互。例如,如果目标是肾细胞癌,那么可以利用与肿瘤相关的抗原,例如 G250 抗体来对膜进行改性。

一种或多种药剂,例如生物活性药剂在温度敏感膜内部的位置对于本

发明而言并不关键。诸如生物活性药剂等药剂例如可以存在于由膜密封的水溶液中或存在于膜自身之内。

用于给哺乳动物施予药剂，例如生物活性药剂的方法可以是任何直接将药剂，例如生物活性药剂输送到血流中的通用方法，例如但不限于静脉输液或导管输送。

本发明的重要特征在于：在身体的适当位置（例如将要被释放药剂，例如生物活性药剂的位置或要治疗肿瘤的位置）获得适当范围的温度。同样重要的是基本不会使不需要被治疗或可能会受到药物释放或加热损伤的身体其他部分的温度升高。因此，在该方法的各个时间点，优选在整个过程期间始终监测身体温度，或至少监测身体的一个或多个相关部分的温度，这是有用的。为了进行这种监测，本发明利用了 MRI 计温测量，优选为先进的 MRI 计温测量，例如，但不限于考虑了感兴趣区域的脂肪相信息的基于质子频率转移的 MRI 计温测量，以下简称为“增强型质子转移技术”。利用射频监测线圈来执行该 MRI 计温测量，优选利用所有商用 MRI 系统中原有的监测线圈来执行该 MRI 计温测量。对于 c.a.3T 的基本磁场而言，该射频监测线圈是工作在 MR  $^1\text{H}$  拉莫尔频率  $\nu_1$ （即，在 120-130 MHz 范围内）的单通道或多通道发射和接收部件，例如是但不限于 128 MHz。用于使需要药物释放的身体区域的温度升高的手段是本领域公知的，例如，但不限于超声波、微波或射频加热。在后一种情况下，可以使用一组一个或多个射频聚焦线圈，所述组包括至少两个通道。例如，该组射频线圈可以由两个或多个单通道聚焦线圈或一个或多个多通道聚焦线圈构成。该组射频聚焦线圈还可以由单通道聚焦线圈和多通道聚焦线圈的组合构成。在优选实施例中，该组射频聚焦线圈由两个或更多个单通道聚焦线圈构成。在本实施例中，在理想情况下，可以将聚焦线圈放置在感兴趣的选定位置周围和附近。在另一优选实施例中，该组射频聚焦线圈由单个多通道射频聚焦线圈构成。用于对身体上需要治疗或需要药物的选定位置进行加热的射频线圈优选具备发射和接收能力。因此，尤其优选的线圈组是具备发射和接收能力的单个多通道射频聚焦线圈。所述一组一个或多个射频聚焦线圈包括至少两个优选以与监测线圈不同的另一频率  $\nu_2$  工作的通道，以便将聚焦的射频能量输送到选定位置并从而实现温度上升。最优选地，频率  $\nu_2$  最少与

频率  $\nu_1$  隔开 50 kHz。这表示  $\nu_1$  和  $\nu_2$  遵守下面两个公式中之一：

(a)  $\nu_2 \leq \nu_1 - 50 \text{ kHz}$ ，或者

(b)  $\nu_2 \geq \nu_1 + 50 \text{ kHz}$

所述一组一个或多个射频线圈由多个元件构成，每个元件都装备有能够以期望的相位和幅度发送和接收射频能量的天线。为了使热量局域化，入射的电磁波必须在相长上一致，即，它们应当在感兴趣的区域中具有接近的或相同的相位特性（以及接近的或相同的频率）。可以通过在“聚焦步骤”之前执行“校准”步骤来实现这一点。在校准期间，所述一组一个或多个射频聚焦线圈用于以工作频率  $\nu_1$ ，即  $^1\text{H}$  的拉莫尔频率向身体发射射频激励脉冲，以便获得从身体返回的磁共振自由感应衰减（以下简称为 FID）信号。用于该目的序列示例包括，但不限于标准的快速自旋回波序列。所述一组一个或多个射频聚焦线圈的每个元件所接收的最终 FID 信号在每个元件的相位和幅度方面都不同。这些信号也取决于患者和解剖区域。控制单元为每个天线确定由天线接收的 FID 信号的幅度和相位并彼此独立地激励天线，以便以频率  $\nu_2$  发射射频辐射（具有相位和幅度），从而通过在应当升高温度和/或应当释放药物的身体体积（即选定位置）中产生聚焦的射频场来使选定位置处的能量最大化。可获得的身体穿透深度极度地取决于所发射的射频波的频率。对于 3 特斯拉的 MRI 系统而言，射频是  $\nu_{\text{MR}} = \nu_1 = 128 \text{ MHz}$ ，对应于 10-25 cm 的波长范围，这对于在哺乳动物身体内聚焦射频来说是理想的。因此，与  $\nu_1$  间隔仅 50—25000 kHz 的  $\nu_2$  对于在哺乳动物身体内聚焦射频来说同样是好的。

在本发明的优选实施例中，对感兴趣区域（即选定位置）中的药剂，例如生物活性药剂的瞬时局部浓度水平进行监测。该监测的目的是确定选定位置处的药剂，例如生物活性药剂是否具有足够的浓度。这样就能够避免不必要地加热身体并能够确保高效的药物输送。利用任何适当方法，尤其是利用实时方法来进行该监测，但是优选采用 MRI 技术并且优选实时使用监测线圈来进行该监测。在本发明的特定实施例中，通过局部的磁共振谱技术来执行载体膜的光谱特性研究，从而进行该监测。或者，可以将药物与造影剂，例如但不限于磁响应材料进行结合。可用于监测药物散布的

成像方法取决于方案中采用的造影剂。磁响应材料的示例包括标准的钆络合物，例如但不限于 Gadolinium(III) diethylenetriamine-pentaacetic acid (Gd-DTPA) 或浸渍了 Gd 的微球。在这种情况下，例如可以利用超快实时成像方法，例如但不限于 T1 加权快速场回波序列来执行该监测。或者，可以将药物与非质子基超极性物质进行结合，该物质例如是，但不限于含  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{23}\text{Na}$  或  $^{19}\text{F}$  的物质。对于  $^{13}\text{C}$  而言，例如可以通过使用真实稳态进动快速成像（采用稳态进动脉冲序列）来进行该监测。监测线圈与聚焦线圈两者优选一起工作。这是通过使  $\nu_2$  至少与  $\nu_1$  偏移 50 kHz 来实现的，以免出现不希望的干扰。

图 1 示意性地示出了根据本发明实施例的装置的横截面。在该图的中部，用选定位置 (2) 来代表人体 (1)，任选地，将密封在温度敏感结构中的药剂，例如生物活性药剂设计成释放在该选定位置 (2) 处。在该图的底部和顶部，示出了四个不同元件的横截面。元件 (3) 是经典 MRI 系统的磁体。与磁体 (3) 相邻的第二元件 (4) 是经典 MRI 系统的梯度线圈。与梯度线圈 (4) 相邻的第三元件 (5) 是经典 MRI 系统的射频监测线圈。该射频监测线圈能够发射和接收射频波，例如 (6) 和 (7)。第四元件 (8) 是多通道射频聚焦线圈 (8)，这里，第四元件 (8) 被显示成最靠近身体 (1)。示出了射频聚焦线圈 (8) 的六个通道（三个被示为处于身体上方，三个被示为处于身体下方），这些通道中的每一个都具有发射和接收诸如 (9)、(10) 和 (11) 等射频波的能力。控制器 (12) 连接到梯度线圈 (4)、射频监测线圈 (5) 和多通道射频发射线圈 (8)。箭头 (6) 表示从射频监测线圈 (5) 向选定位置 (2) 发射的射频波，发射该射频波是为了获得选定位置 (2) 的温度信息或诸如生物活性药剂等药剂在该选定位置 (2) 处的浓度信息。箭头 (7) 表示从选定位置 (2) 返回的修正信号。一旦射频监测线圈 (5) 接收到了该信号 (7)，就将该信号发送到控制器 (12)，在控制器 (12) 中，根据用于产生和分析射频波 (6) 和 (7) 的磁共振方法，对该信号进行分析，并且该信号将提供选定位置 (2) 的温度信息或诸如生物活性药剂等药剂在该选定位置 (2) 处的浓度信息。为了清楚起见，将仅针对多通道射频聚焦线圈 (8) 的六个通道中的一个通道来说明接下来的过程。尽管如此，但必须理解的是：对于多通道射频聚焦线圈 (8) 的六个通道而言，同时进

行该同一过程。箭头(9)表示从多通道射频聚焦线圈(8)的通道之一发射的相位为 $\varphi_1$ 幅度为 $\alpha_1$ 的射频波。发射这些射频波(9)是为了确定在选定位置(2)处提供最大能量所需的最佳相位和幅度。射频波(10)产生于选定位置(2)处并被多通道射频聚焦线圈(8)的同一单个通道接收。一旦接收到该信号,就将该信号发送到控制器(12),在控制器(12)中,对信号进行分析,并提供关于在选定位置(2)处提供最佳能量所需的最佳相位 $\varphi_2$ 和幅度 $\alpha_2$ 的信息。最后,以最佳相位 $\varphi_2$ 和幅度 $\alpha_2$ 从多通道射频聚焦线圈(8)的同一单个通道向选定位置(2)发送射频波(11)。

图2示出了用于描述根据本发明实施例的方法的流程图。首先,接通监测线圈,以便确定诸如生物活性药剂等药剂的初始浓度(例如零)以及选定位置处的温度 $T_1$ 。相继地执行这两个确定,无需考虑任何特定次序。然后,关断监测线圈,接通聚焦线圈,并且确定在选定位置处提供最大能量所需的每个元件的最佳相位和幅度(如图1和上文所述)。然后,关断聚焦线圈,并且给哺乳动物身体施予可激活输送系统(例如密封在热敏结构中的药剂,例如生物活性药剂)。可以以任何次序或一起执行这两个步骤。在下一步骤中,接通监测线圈,以便监测可激活输送系统的浓度。只要该浓度不等于或超过期望的/适当的浓度,就继续进行浓度监测。一旦达到或超过期望的/适当的浓度,就停止浓度监测,并且监测线圈开始监测局部温度 $T_1$ 。然后,接通聚焦线圈,以便加热选定位置。在监测温度 $T_1$ 的同时,执行该加热过程,只要 $T_1$ 不等于或超过预定温度 $T_p$ ,就继续该加热过程。一旦超过或等于该温度 $T_p$ ,就关断聚焦线圈,但仍监测温度。只要 $T_1$ 等于或超过 $T_p$ ,就保持聚焦线圈关断,一旦不再是这种情况就接通聚焦线圈。因此将局部的温度维持在 $T_p$ 。

图3示出了用于描述根据本发明另一个实施例的方法的流程图。首先,接通监测线圈(例如商用MRI系统中原有的监测线圈)和附加的监测线圈,以便确定诸如生物活性药剂等药剂的初始浓度(例如零)以及选定位置处的温度 $T_1$ 。这里,可以同时(但不必一定同时)进行这两个确定。一旦关断了这两个监测线圈,就接通聚焦线圈,以便确定在选定位置处提供最大能量所需的每个元件的最佳相位和幅度。然后,关断聚焦线圈。接下来,给哺乳动物身体施予可激活输送系统,并且接通两个监测线圈之一,以便

监测可激活输送系统在身体中的浓度。只要该浓度严格地低于期望水平，就继续进行浓度监测。一旦达到了期望的水平，就接通尚未接通的监测线圈（例如附加的监测线圈），以监测选定位置处的局部温度。接下来，接通聚焦线圈，但不关断这两个监测线圈中的任一个，以便对选定位置进行加热。只要局部温度  $T_1$  不超过或等于预定温度  $T_p$ ，并且只要浓度保持等于或高于期望水平，就保持加热过程。只要局部温度超过预定温度，就切断聚焦线圈，并且只要局部温度  $T_1$  超过或等于预定温度  $T_p$  就保持这种状态。当局部温度  $T_1$  降低到低于预定温度  $T_p$  时，再次接通聚焦线圈并重新开始加热过程。如果在任何时候该浓度降到期望浓度以下，则完全地停止整个过程。

提供以下示例来说明本发明，但没有任何限制本发明的意图。

#### 示例 1

使用如图 1 所示的装置。磁场是 3T。第一，执行参考步骤，在该步骤期间，射频监测线圈发出适当的脉冲序列，以便获取数据并且进行如下操作：

a)（例如）基于考虑了选定位置处的脂肪相信息的质子频率转移方法来确定温差图，以及

b)利用局部磁共振谱技术来确定在该选定位置处的密封活性药剂的膜的初始浓度。

第二，执行校准步骤，在该校准步骤期间，选择该选定位置并使用射频聚焦线圈的每个元件来发射 128.0 MHz 的射频激励脉冲，以便获得磁共振 FID 信号。所得的每个 FID 信号都被聚焦线圈的每个元件接收，所得的每个 FID 信号在每个元件的相位和幅度上都不同。

第三，开始药剂施予步骤，例如开始生物活性药剂施予步骤，在该步骤期间，将密封在含 lysolipid 的热敏脂质体中的生物活性药剂溶液注入到患者静脉内。

第四，开始药剂监测步骤，例如开始生物活性药剂监测步骤，在该步骤期间，通过以 128.0 MHz 工作的射频监测来监测感兴趣区域的诸如生物活性药剂等药剂的浓度，以便确定感兴趣区域处的诸如生物活性药剂等药剂何时处于足够大的浓度。

第五，开始聚焦步骤，在该步骤期间，射频聚焦线圈作为发射单元来工作，并且基于在校准步骤期间获得的各个相位和幅度参数，从它的元件发射 128.1 MHz 的射频能量。从而，将能量仅聚焦和沉积在感兴趣的选定位置中，并因此导致期望的温度升高，以实现诸如生物活性药剂等药剂的释放，而不会损伤其他身体位置。

在进行第五步骤的同时，开始控制步骤，在该控制步骤期间，如在参考步骤中那样，使用射频监测线圈来评估在聚焦步骤期间形成的温度梯度。该步骤实质上控制着何时必须停止或重新开始所述聚焦步骤，以便保持期望的温度。

## 示例 2

使用如图 1 所示的装置。磁场是 2T。第一，开始参考步骤，在该步骤期间，射频监测线圈发出适当的脉冲序列，以便获取数据并且进行如下操作：

a) (例如) 基于考虑了选定位置处的脂肪相信息的质子频率转移方法来确定温差图，以及

b) 确定在身体的选定位置处的浸渍了钇的三羟甲基-丙烯酸微球 (trisacryl gelatin microsphere) 药剂的初始浓度。

第二，开始校准步骤，在该校准步骤期间，选择该选定位置并使用射频聚焦线圈来发射 128 MHz 的射频激励脉冲，以便借助标准的快速自旋回波序列来获得磁共振 FID 信号。所得的 FID 信号被射频聚焦线圈的每个元件接收，所得的 FID 信号在每个元件的相位和幅度上都不同。

第三，执行药剂施予步骤，例如执行生物活性药剂施予步骤，在该步骤期间，利用导管输送方法向患者体内注入在含有载体 lysolipid 的温度敏感脂质体中密封的药液以及浸渍了钇的三羟甲基-丙烯酸微球药剂。同时，通过采用射频监测线圈，使用 T1 加权快速场回波序列成像方法来监测药液内所含的微球的浓度。一旦浓度达到期望水平，就开始第四阶段。

第四，开始聚焦步骤，在该聚焦步骤期间，聚焦线圈作为发射元件来工作，并且基于在校准阶段期间获得的各个相位和幅度参数，从它的元件发射射频能量。从而，将能量仅聚焦和沉积在哺乳动物身体的选定位置中，

因此导致期望的温度升高，以便实现药物释放。

在进行第四步骤的同时，开始控制步骤，在该控制步骤期间，如在参考步骤中那样，使用监测线圈来评估在聚焦步骤期间形成的温度梯度。该步骤实质上控制着何时必须停止或重新开始聚焦步骤，以便保持期望的温度。

### 示例 3

使用如图 1 所示的装置，其中监测线圈能够对  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  二者进行成像。第一，开始参考步骤，在该参考步骤期间，射频监测线圈发出适当的脉冲序列，以便获取数据并且进行如下操作：

-（例如）基于考虑了选定身体位置处的脂肪相信息的质子频率转移方法来确定温差图，以及

-确定浸渍了  $^{13}\text{C}$  的药剂在选定位置处的初始浓度。

第二，开始校准步骤，在该校准步骤期间，选择选定位置，并使用射频聚焦线圈来发射 128 MHz 的射频激励脉冲，以便利用标准的快速自旋回波序列来获得 MR FID 信号。所得的 FID 信号被射频聚焦线圈的每个元件接收，所得的 FID 信号在每个元件的相位和幅度上都不同。

第三，开始药剂施予步骤，例如开始生物活性药剂施予步骤，在该步骤期间，利用导管输送方法向患者体内注入在含有载体 lysolipid 的温度敏感脂质体中密封的药剂溶液（例如，生物活性药剂溶液），其具有  $^{13}\text{C}$  富裕的药剂。同时，通过采用射频监测线圈，使用真实稳态进动快速成像（采用稳态进动脉冲）来监测药剂的浓度。一旦浓度达到期望水平，就开始第四阶段。

第四，开始聚焦步骤，在该聚焦步骤期间，射频聚焦线圈作为发射单元线圈来工作，基于在校准阶段期间获得的各个相位和幅度参数，从它的元件发射射频能量。从而，将能量仅聚焦和沉积在选定位置中，并因此导致期望的温度升高，以便实现药物的释放。

在进行第四步骤的同时，开始控制步骤，在该控制步骤期间，如在参考步骤中那样，使用射频监测线圈来评估在聚焦步骤期间形成的温度梯度。该步骤实质上控制着聚焦步骤的时长，并因此同时执行这两个步骤，直到达到期望的温度为止。

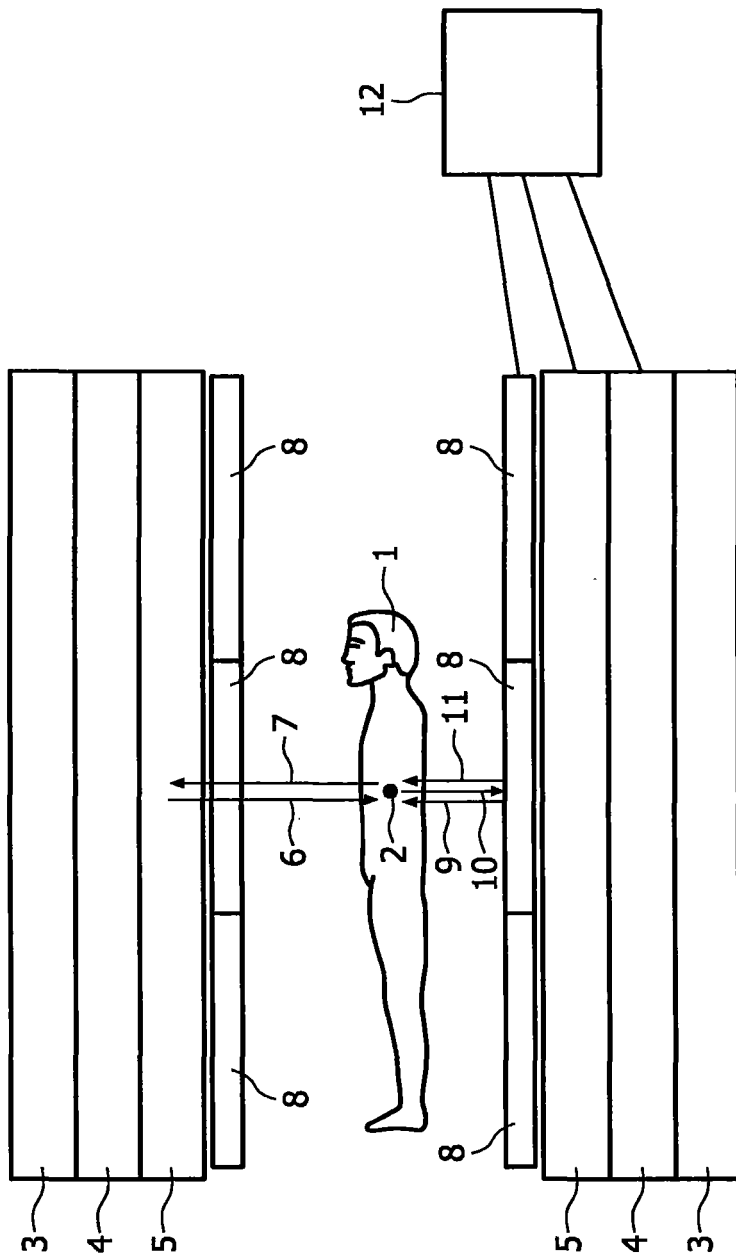


图1

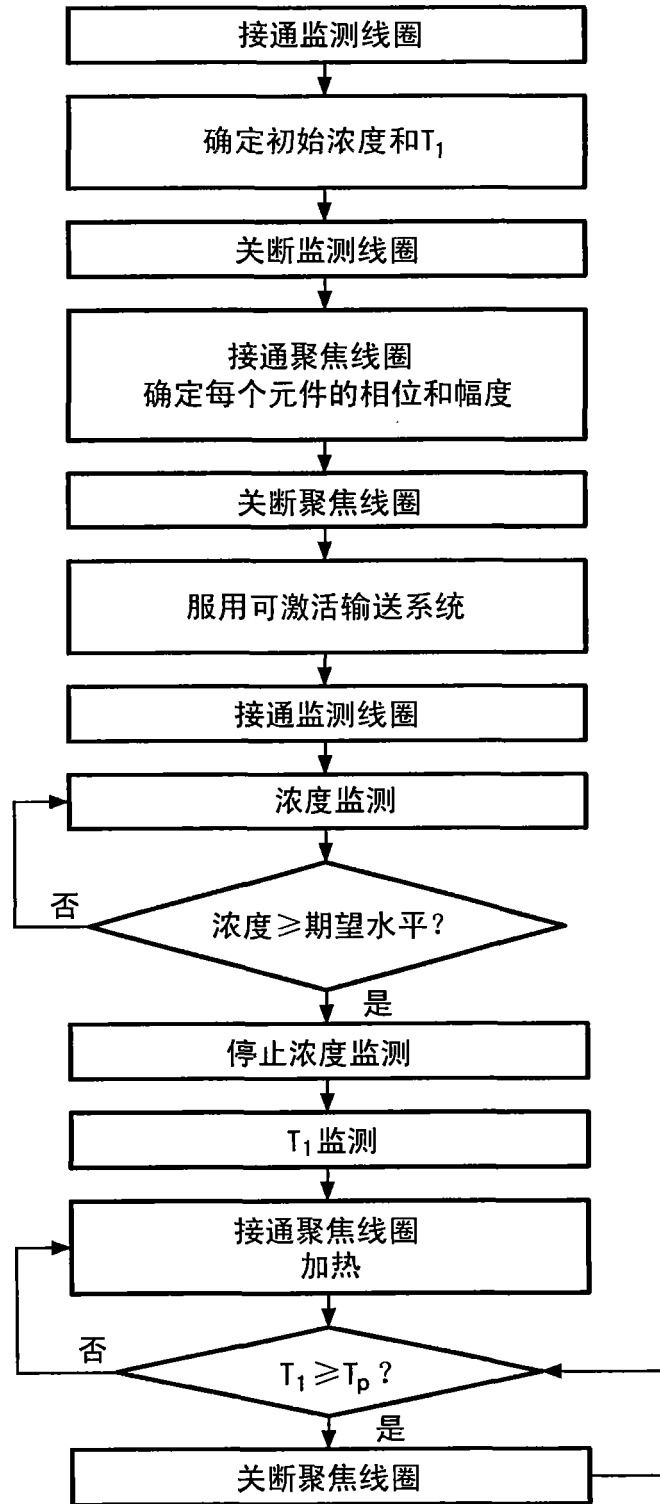


图2

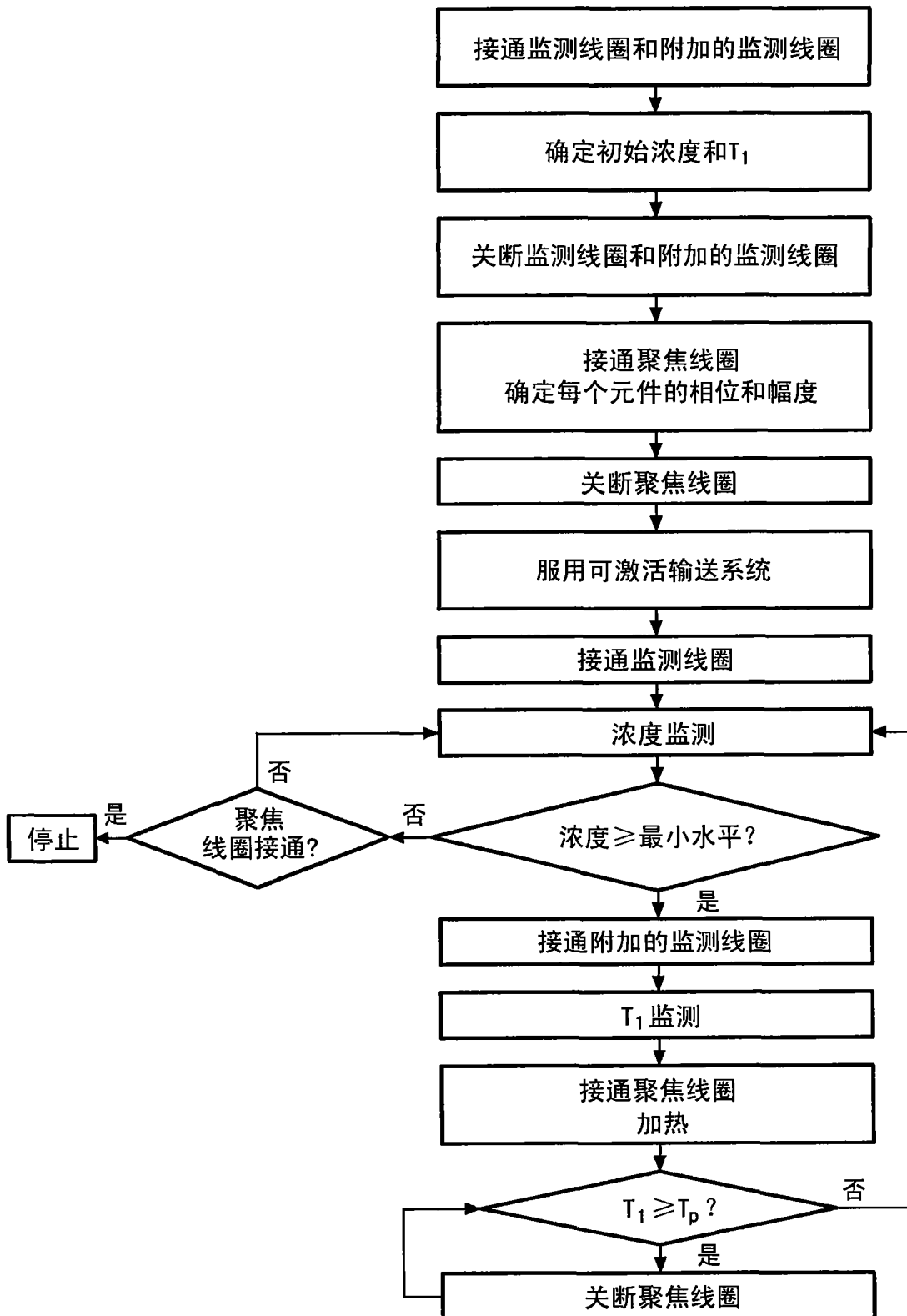


图3

专利名称(译)	用于获取哺乳动物身体信息的方法和装置		
公开(公告)号	<a href="#">CN101505654A</a>	公开(公告)日	2009-08-12
申请号	CN200780030941.8	申请日	2007-08-17
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	D帕纳那基斯 PR哈维		
发明人	D·帕纳那基斯 P·R·哈维		
IPC分类号	A61B5/00 A61N1/00		
CPC分类号	A61B5/015 G01R33/4804 A61N1/403 A61B5/055		
代理人(译)	陈松涛		
优先权	2006119271 2006-08-22 EP		
其他公开文献	CN101505654B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及一种用于获取与哺乳动物身体的一种或多种状态有关的信息的装置，包括：(a)磁共振成像装置，其包括用于测量哺乳动物身体的选定位置处的温度 $T_i$ 的第一组一个或多个射频线圈，(b)包括第二组一个或多个射频线圈的局部加热装置，所述第二组包括至少两个通道，用于将聚焦的射频能量输送到所述哺乳动物身体的所述选定位置并升高其温度 $T_i$ ，以及(c)用于根据所述温度 $T_i$ 对由所述第二组线圈提供的所述射频能量进行调节以便达到和维持正常哺乳动物体温 $T_b$ 以上的预定温度 $T_p$ 的装置。

