



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109414243 A

(43)申请公布日 2019.03.01

(21)申请号 201680083424.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2016.03.11

A61B 8/00(2006.01)

A61N 7/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2016/000431 2016.03.11

(87)PCT国际申请的公布数据
W02017/153799 EN 2017.09.14

(71)申请人 索邦大学
地址 法国巴黎
申请人 巴黎公共救济院

(72)发明人 亚历山大·卡庞捷

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

代理人 聂慧荃 闫华

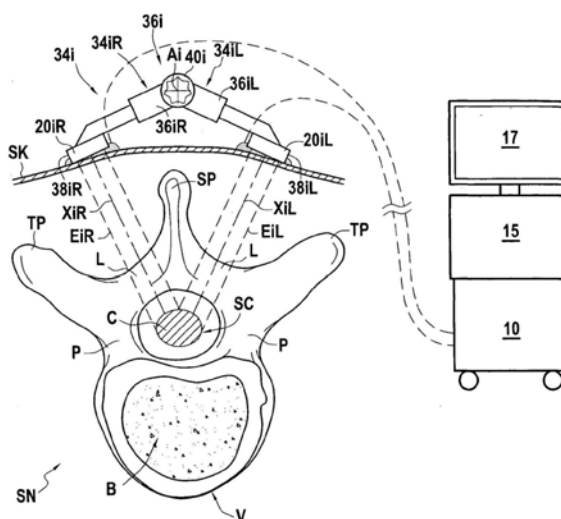
权利要求书3页 说明书15页 附图5页

(54)发明名称

用于脊髓和脊神经治疗的外部超声波生成治疗装置、包括该装置的设备 and 实施该装置的方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于进行脊髓和/或脊神经治疗的外部超声波生成治疗装置(12),其包括超声波生成治疗换能器的至少两个子阵列,即位于左横向侧的左侧子阵列(20iL)和位于中央纵向轴线(Ai)的右横向侧的右侧子阵列(20iR),其特征在于,所述装置包括支撑结构(32),所述支撑结构具有至少一个模块(34i),所述模块包括左横向段(34iL)和右横向段(34iR),并且所述支撑结构(32)在装置的使用中保持第一左治疗换能器或治疗换能器组与右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR)之间围绕中央纵向轴线(Ai)的恒定距离和恒定相对角度取向。本发明还提供了包括该装置的设备并且提供了方法。



1. 通过发射超声波进行脊髓和/或脊神经治疗的外部超声波生成治疗装置(12), 其中, 所述超声波生成治疗装置(12) 适合于抵靠患者背部在外部定位, 所述装置包括: 沿纵向方向和横向方向分布的若干超声波生成治疗换能器(20iL、20iR) 的阵列, 其中, 所述外部超声波生成装置包括超声波生成治疗换能器的至少两个子阵列, 即位于中央纵向轴线(Ai) 的左横向侧上的左侧子阵列(20iL) 和位于所述中央纵向轴线(Ai) 的与左侧横向相对的右横向侧上的右侧子阵列(20iR),

其特征在于, 所述装置包括支撑结构(32), 所述支撑结构具有至少一个模块(34i), 所述模块包括左横向段(34iL) 和右横向段(34iR), 所述左横向段保持所述左侧子阵列的至少第一左治疗换能器或治疗换能器组, 所述右横向段保持所述右侧子阵列的至少第一右治疗换能器或治疗换能器组, 在所述装置的使用中, 所述支撑结构(32) 保持所述第一左治疗换能器或治疗换能器组与所述第一右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR) 之间围绕纵向轴线(Ai) 的恒定距离和恒定相对角度取向。

2. 根据权利要求1所述的外部装置, 其特征不在于, 所述支撑结构包括调节机构(36i), 所述调节机构用于调节所述支撑结构的左横向段与右横向段(34iL、34iR) 之间围绕纵向轴线(Ai) 的相对角度取向, 以调节所述第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR) 之间围绕所述纵向轴线的相对角度取向。

3. 根据权利要求2所述的外部装置, 其特征不在于, 所述调节机构(36i) 包括铰接件。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的外部装置, 其特征不在于, 所述支撑结构包括调节机构(36i), 所述调节机构用于调节所述支撑结构的左横向段与右横向段(34iL、34iR) 之间的距离, 以调节所述第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR) 之间的距离。

5. 根据权利要求4所述的外部装置, 其特征不在于, 所述调节机构包括锁定件(40i), 所述锁定件用于在所述装置的使用中, 保持所述第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR) 之间围绕所述中央纵向轴线的恒定距离和恒定相对角度取向。

6. 根据任一前述权利要求所述的外部装置, 其特征不在于, 所述左横向段与右横向段(34iL、34iR) 具有超声波成像换能器(42iL、42iR), 所述超声波成像换能器用于分别形成被保持在相同段(34iL、34iR) 上的治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR) 的发射区的左图像和右图像。

7. 根据任一前述权利要求所述的外部装置, 其特征不在于, 所述外部超声波生成治疗装置包括超声波监测换能器(44iL、44iR)。

8. 根据任一前述权利要求所述的外部装置, 其特征不在于, 所述支撑结构(32) 包括沿所述纵向方向被连续布置的若干模块(34i), 每个模块包括左横向段(34iL) 和右横向段(34iR), 所述左横向段保持所述左侧子阵列的至少左治疗换能器或治疗换能器组(20iL), 所述右横向段保持所述右侧子阵列的至少右治疗换能器或治疗换能器组(20iR), 并且在所述装置的使用中, 所述支撑结构(32) 保持相应的左治疗换能器或治疗换能器组与右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR) 之间围绕纵向轴线的恒定距离和恒定相对角度取向。

9. 根据权利要求8所述的外部装置, 其特征不在于, 若干模块(34i) 各自具有调节机构(36i), 所述调节机构用于调节所述支撑结构的相应的左横向段与右横向段(34iL、34iR) 之

间围绕纵向轴线的相对角度取向,以调节所述第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR)之间围绕纵向轴线的角度取向。

10.根据权利要求9所述的外部装置,其特征在于,若干模块(34i)的所述调节机构(36i)被机械连接以便同时调节。

11.根据权利要求8至10中任一项所述的外部装置,其特征在于,所述支撑结构(32)的至少两个模块(34i)被铰接(46)以允许所述两个模块(34i)之间围绕沿横向方向延伸的轴线的相对角运动。

12.根据权利要求11所述的外部装置,其特征在于,所述支撑结构的所述至少两个模块(34i)通过柔性模块连接器(46)被铰接。

13.用于通过发射超声波进行脊髓和/或脊神经治疗的设备,其特征在于,所述设备包括:

- 根据任一前述权利要求所述的外部超声波生成治疗装置(12);
- 发电机(10),用于向所述外部超声波生成治疗装置供电;
- 控制器(15)。

14.根据与权利要求6组合的权利要求13所述的设备,其特征在于,所述外部超声波生成治疗装置(12)的左横向段和右横向段(34iL、34iR)具有超声波成像换能器(42iL、42iR),以分别形成被保持在相同段(34iL、34iR)上的治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR)的发射区的左图像和右图像,并且所述控制器(15)包括连接至所述成像换能器的成像模块(15B)。

15.用于在患者的脊髓和/或脊神经的至少一个治疗区中暂时打开血-脊髓屏障和/或血-脊神经屏障的方法,所述方法包括:

- 抵靠患者背部在外部定位:
 - o具有左发射区的至少一个左超声波生成治疗换能器或治疗换能器组(20iL),相对于患者的脊柱定位于患者背部的左横向侧上,以及
 - o具有右发射区的至少一个右超声波生成治疗换能器或治疗换能器组(20iR),相对于患者的脊柱定位于患者背部的右横向侧上,
- 沿着相对于所述左发射区具有设定取向的左成像轴线形成至少一个左图像,且沿着相对于所述右发射区具有设定取向的右成像轴线形成至少一个右图像;
- 根据所述左图像和右图像来定向所述左发射区和右发射区,以使得左超声波发射区和右超声波发射区至少部分地叠置在脊髓的治疗区上或脊神经上。

16.根据权利要求15所述的方法,其中,定向所述左发射和右发射包括根据所述左图像和右图像来定向所述治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR),以使得所述左超声波发射区和右超声波发射区至少部分地叠置在脊髓的治疗区上或脊神经上。

17.根据权利要求15所述的方法,其中,定向所述左发射和右发射包括控制所述左治疗换能器或治疗换能器组和右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR),以电子地转向所述左发射区和右发射区。

18.根据权利要求15至17中任一项所述的方法,其中,所述治疗区延伸遍及患者的若干椎骨的延伸部。

19.根据权利要求15至18中任一项所述的方法,其中,所述方法包括在生成至少一个超

声波治疗束之前和/或期间,将超声波造影剂静脉注射到患者的血液循环系统中。

20. 根据权利要求15至19中任一项所述的方法,其中,所述治疗超声波束具有范围从0.5-4MHz的共振频率。

21. 根据权利要求15至20中任一项所述的方法,其中,所述治疗束的压力水平被计算,以获得脊髓和/或脊神经组织内的0.8MPa至3.0MPa之间的压力水平。

22. 根据权利要求15至21中任一项所述的方法,其中,所施加的治疗束被确定,以获得脊髓和/或脊神经组织内的0.3至3.0的机械指数(MI)。

23. 根据权利要求15至22中任一项所述的方法,其中,所述方法利用符合权利要求1至12中任一项的外部超声波生成治疗装置(12)来实施。

24. 根据权利要求15至23中任一项所述的方法,其中,所述方法用于治疗以下至少一种;

- 脊柱退行性病变,如肌萎缩侧索硬化症(ALS);
- 脊髓肿瘤疾病,如脊髓星形细胞瘤;
- 脊髓炎性病变,如多发性硬化症;

或包括通过细胞移植和/或干细胞再生来改善脊髓和/或一个或多个脊神经的修复和/或康复治疗。

用于脊髓和脊神经治疗的外部超声波生成治疗装置、包括该装置的设备和实施该装置的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗脊髓和/或脊神经病症且特别用于人类的血-脊髓屏障和/或血-脊神经屏障的暂时破坏的装置、设备和方法。

背景技术

[0002] 脊髓和/或脊神经可经受诱发不同形式病理的各种生理病症。显然需要改进该领域中的治疗的方法。此外,例如对于治疗偏瘫和截瘫,需要对一个或多个脊髓和/或脊神经的修复和/或康复治疗包括细胞移植和/或干细胞再生加以改进。

[0003] 一些可用的治疗包括脊髓和/或脊神经组织上的药物作用。然而,血-脊髓屏障(下文称为BSCB)限制或阻止治疗药物在脊髓或神经组织中的渗透。类似地,血-脊神经屏障(下文称为BSNB)阻止治疗药物在脊髓或神经组织中的渗透。

[0004] 已知使用插入椎管内的脊柱药物输送导管,但这仅允许注射流体,而流体仅以有限且不充分的程度渗透到脊髓或脊神经组织中。

[0005] 一些文献建议使用脊髓电刺激,有时结合药物输送。US-6,319,241描述了用于将治疗输送元件定位在脊髓或大脑内以对精确目标提供电刺激和/或药物输注的技术。US-6862479描述了可植入系统控制单元(SCU),以将一种或多种刺激药物和/或电脉冲施加到负责支配男性生殖器官的脊柱区段。这些方法不会引起血脊髓屏障的任何明显打开。

[0006] WO-96/39079描述了用于对患者的一区域进行超声波成像同时将医疗超声波施加到该区域以破坏施用于该区域的囊泡(vesicle)的方法和设备,用于诸如包含在囊泡中的生物活性剂的增强空化或向该区域中靶释放的目的。

[0007] 已经公开了依赖于高能超声波引起对目标组织的预期损坏的许多系统和方法。US-2005/0240170描述了产生止血、组织闭合或血管闭合的方法和系统,通过将传热探针插入通道(passageway)并从探针发射热能来产生止血或组织闭合。传热探针可具有定位在长形轴中的一个或多个超声波换能器。GR20070100349公开了一种可应用于脊髓的超声波透热疗法系统。它在组织中产生切口和止血,它对具有相对较小横切面的血管进行密封而不会导致其破裂。

[0008] US-2008/0287837公开了一种间质末端效应器,其可间质地插入患者组织中,其包括至少一个医疗超声波换能器,并且其包括至少一个末端-效应器-组织-跟踪消融装置。US-2007/073135描述了一种集成的超声波成像和消融探针。EP-1774989公开了一种超声波探针,其包括可定位在癌组织块上、癌组织块附近或癌组织块内部的一个或多个换能器。所述一个或多个换能器能够传送足够水平的声能以便(a)引起换能器周围的组织区域的凝固性坏死,和(b)引起化疗药物对肿瘤中以及邻近组织坏死区的组织边缘中的癌细胞的声孔效应。EP-0643982描述了一种用于治疗前列腺组织的超声波热疗探针和方法。WO-2007/124458描述了一种用于良性子宫肿瘤的肌溶解和破坏的热治疗方法。JP-2007-289715描述了一种超声波诊断和治疗系统,其中高密度超声波能量可以被集中并精确地照射在待治疗

部位的期望位置上。

[0009] W0-03/059437描述了一种用于向骨骼关节(诸如脊柱关节)提供定向超声波治疗的系统和方法。W0-03061756描述了一种长期可植入超声波治疗系统,并提供了一种方法,该方法向身体关节(例如脊柱关节)内的组织的局部区域提供定向的、聚焦的超声波。US-2016/0016012公开了一种使用低强度聚焦超声波的外部刺激设备,该外部刺激设备具有:低强度超声波聚焦阵列,该低强度超声波聚焦阵列具有用于输出低强度超声波束的多个换能器;以及固定装置,低强度超声波聚焦阵列附接至该固定装置,该固定装置被配置为将低强度超声波聚焦阵列固定至用户的上半身。

[0010] US-2015/0224345公开了一种对患有神经损伤或脊髓损伤或脊髓病变的患者进行治疗的方法,包括以下步骤:启动声冲击波发生器或源以从冲击波头发射声冲击波;并且以具有小于1.0mJ/mm²/冲击波的低能量密度的脉冲或波图案,将有效的声冲击波暴露部分直接施加到从下脑干中的延髓延伸到脊髓下端的区域中的治疗区。

[0011] US-2005/0020945公开了一种设备,其包括发射器装置,该发射器装置用于将声能量、超声波能量或振动能量输送到患者的大脑或脊柱的区域中或内,或者从患者的大脑或脊柱的区域中输送声能量、超声波能量或振动能量,所述区域包含或可运输地耦接至脑脊髓液(CSF)、或能携带或承载疾病的化学或生物物种、反应物、碎片或副产物的血液。

[0012] US-8942781描述了一种由MRI兼容材料制成的经皮探针,其具有:本体,在单个医疗手术期间该本体经皮插入患者的具有待诊断、治疗和监测的区域的器官组织中;至少一个信息收集传感装置(治疗应用传感器),以360°方式被组织以发射聚焦或散焦的治疗超声波。

[0013] US-8977361描述了一种用于治疗脑部疾病的装置,其包括由非铁磁性材料制成的至少一个可植入发生器,该可植入发生器包括壳体以及定位在所述壳体中的超声波生成治疗装置,以通过发射超声波来进行脑部疾病治疗。

[0014] US-2015/0231417公开了一种治疗脊柱的方法,包括以下步骤:提供磁共振成像(MRI)装置;用MRI装置识别用于治疗脊柱病症的手术部位,手术部位包括脊柱的一部分;提供高强度聚焦超声波(HIFU)装置,其包括用于发射超声波能量的换能器;确定用于手术部位的治疗参数;以及通过HIFU装置将一定剂量的超声波能量施加到手术部位以治疗病症。

[0015] US-2013/0178765、US-2013/0281890和US-2016/0001096描述了用于脊髓的非介入性神经调节的方法和系统,其利用换能器来输送脉冲超声波能量以上调或下调神经目标(neural target)以用于治疗疼痛和其他疾病状况。

[0016] 仍然需要一种能够导致脊椎动物受治疗者(subject)的血-脊髓屏障和/或血-脊神经屏障的暂时破坏的系统和方法。这些组织的特异性及其在脊椎内的位置且特别是在椎管中的位置,以及仅在目标组织中引起血-脊髓屏障和/或血-脊神经屏障的暂时破坏的需要,在不损坏目标组织的情况下,需要现有技术尚未可得特定系统和特定方法。

发明内容

[0017] 本发明涉及一种外部超声波生成治疗装置,其通过发射超声波来进行脊髓和/或脊神经治疗,其中,所述超声波生成治疗装置适合于抵靠患者背部从外部定位,所述装置包括沿纵向方向和横向方向分布的若干超声波生成治疗换能器的阵列,其中,外部超声波生

成装置包括超声波生成治疗换能器的至少两个子阵列,即位于中央纵向轴线的左横向侧的左侧子阵列,以及位于中央纵向轴线的右横向侧与左侧横向地相对的右侧子阵列。

[0018] 该外部装置的特征在于,其包括具有至少一个模块的支撑结构,所述模块包括保持左侧子阵列的至少第一左治疗换能器或治疗换能器组的左横向段、以及保持右侧子阵列的至少第一右治疗换能器或治疗换能器组的右横向段,并且在该装置的使用中,支撑结构保持第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组之间围绕纵向轴线的恒定距离和恒定相对角度取向。

[0019] 以下单独地或组合地是根据这种可植入装置的其他可选特征:

[0020] -支撑结构可包括调节机构,调节机构用于调节支撑结构的左横向段与右横向段之间围绕纵向轴线的相对角度取向,以调节第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组之间围绕纵向轴线的相对角度取向。

[0021] -调节机构可包括铰接件(articulation)。

[0022] -支撑结构可包括调节机构,调节机构用于调节支撑结构的左横向段与右横向段之间的距离,以调节第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组之间的距离。

[0023] -调节机构可包括锁定件,用于在该装置的使用中,保持第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组之间围绕中心纵向轴线的恒定距离和恒定相对角度取向。

[0024] -左横向段和右横向段可以具有超声波成像换能器,这些超声波成像换能器用于分别形成被保持在相同段上的治疗换能器或治疗换能器组的发射区的左图像和右图像。

[0025] -外部超声波生成治疗装置包括超声波监测传感器。

[0026] -支撑结构可包括沿纵向方向被连续布置的若干模块,每个模块包括左横向段和右横向段,所述左横向段保持左侧子阵列的至少一左治疗换能器或治疗换能器组,所述右横向段保持右侧子阵列的至少一右治疗换能器或治疗换能器组,并且在该装置的使用中,支撑结构保持相应的左治疗换能器或治疗换能器组与右治疗换能器或治疗换能器组之间围绕纵向轴线的恒定距离和恒定相对角度取向。

[0027] -若干模块各自具有调节机构,所述调节机构用于调节支撑结构的相应左横向段与右横向段之间围绕纵向轴线的相对角度取向,以调节第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组之间围绕纵向轴线的相对角度取向。

[0028] -若干模块的调节机构可被机械连接以便同时调节。

[0029] -支撑结构的至少两个模块可被铰接,以允许这两个模块之间围绕沿横向方向延伸的轴线的相对角运动。

[0030] -支撑结构的至少两个模块通过柔性模块连接器被铰接。

[0031] 本发明还涉及用于通过发射超声波进行脊髓和/或脊神经治疗的设备,其特征在于,所述设备包括:

[0032] -具有任何上述特征的外部超声波生成治疗装置;

[0033] -用于向外部超声波生成治疗装置供电的发电机;

[0034] -控制器。

[0035] 在这样的设备中,超声波生成治疗外部装置可以包括外部装置的具有各自的超声

波成像换能器的左横向段和右横向段,所述超声波成像换能器用于分别形成保持在相同段上的治疗换能器或治疗换能器组的发射区的左图像和右图像,并且控制器可包括与成像换能器连接的成像模块。

[0036] 本发明还涉及一种用于在患者的脊髓和/或脊神经的至少一个治疗区中暂时打开血-脊髓屏障和/或血-脊神经屏障的方法,所述方法包括:

[0037] -抵靠患者背部在外部定位:

[0038] • 具有左发射区的至少一个左超声波生成治疗换能器或治疗换能器组,相对于患者的脊柱定位于患者背部的左横向侧上,以及

[0039] • 具有右发射区的至少一个右超声波生成治疗换能器或治疗换能器组,相对于患者的脊柱定位于患者背部的右横向侧上,

[0040] -沿着相对于左发射区具有设定取向的左成像轴线形成至少一个左图像,且沿着相对于右发射区具有设定取向的右成像轴线形成至少一个右图像;

[0041] -根据左图像和右图像定向左发射区和右发射区,以使得左超声波发射区和右超声波发射区至少部分地叠置在脊髓的治疗区上或脊神经上。

[0042] 以下单独地或组合地是根据这种方法的其他可选特征:

[0043] -定向左发射和右发射可以包括根据左图像和右图像来定向治疗换能器或治疗换能器组,以使得左超声波发射区和右超声波发射区至少部分地叠置在脊髓的治疗区上或者脊神经上。

[0044] -定向左发射和右发射可以包括控制左治疗换能器或治疗换能器组和右治疗换能器或治疗换能器组,以电子地转向左发射区和右发射区。

[0045] -治疗区可以遍及患者的若干椎骨的延伸部。

[0046] -该方法可以包括在至少一个超声波治疗束的生成之前和/或期间,将超声波造影剂静脉注射到患者的血液循环系统中。

[0047] -治疗超声波束具有范围为0.5-4MHz且优选范围为0.75-2MHz的共振频率。

[0048] -治疗束的压力水平可以被确定,以获得脊髓和/或脊神经组织内的0.8MPa至3.0MPa之间的压力水平。

[0049] -所施加的治疗束在脊髓和/或脊神经组织内可以具有0.3至3.0的机械指数(MI)。

附图说明

[0050] 下面将参照附图进一步详细描述本发明的装置、设备和方法,附图示出了本发明的设备的优选实施例。

[0051] 在附图中:

[0052] -图1以穿过患者的横断平面的剖视图示意性地示出了从顶部观察的根据本发明的装置抵靠在患者背部上的示例;

[0053] -图2示意性地示出了根据本发明的装置的模块的实施例;

[0054] -图3和图4分别以后视图和侧视图示意性地示出了根据本发明的装置抵靠患者背部的示例,该装置包括若干模块;

[0055] -图5示意性地示出了图3的装置的一部分的放大视图。

具体实施方式

[0056] 图1示出了通过发射超声波来进行脊髓或脊神经治疗的设备的主要部件,包括根据本发明的外部超声波生成治疗装置12的示例性实施例。

[0057] 该设备包括:

[0058] -外部超声波生成治疗装置12;

[0059] -发电机10,其产生待输送至外部超声波生成治疗装置的换能器的电信号,在该设备的使用中,发电机可以保持位于患者的身体外部;

[0060] -控制器15,也位于身体外部,例如为计算机的形式,用于设定和控制发电机的工作参数。

[0061] 根据本发明的一个方案,外部超声波生成治疗装置12适合于抵靠患者背部在外部定位,该患者正等待接受或正在接受医疗护理或者曾是/正是/将是医疗手术的对象,或被监测以用于疾病的诊断或发展。患者可以是任何脊椎动物受治疗者,尤其是哺乳动物且特别是人,即作为智人人种的人。

[0062] 图3至图5示意性地示出了在人类患者的情况下的这种定位。在这些图中,可以看到患者背部的皮肤SK的内侧的患者的脊柱SN。脊柱SN包括椎骨V。在典型的人类椎骨中,如在垂直于脊柱的延伸部的横截面图的图1中所示,椎骨包括椎管SC部分,其被如下界定:

[0063] -朝向前方由椎骨体B界定,

[0064] -朝向侧面由两个椎弓根P界定,这两个椎弓根将椎骨体B结合至两个横突TP,以及

[0065] -朝向后部由棘突SP和两个椎板L界定,这两个椎板将每个棘突SP结合到两个横突TP中的一个。

[0066] 脊髓C位于椎管中,并且脊神经(未示出)从脊髓深层并且在两个椎骨之间横向延伸出椎管之外。

[0067] 更具体地,外部超声波生成治疗装置12适于沿着脊柱的至少一部分的延伸部定位,优选地抵靠背部直接定位在皮肤上。可能需要联接剂,例如凝胶。

[0068] 在操作中,发电机10和外部超声波生成治疗装置12将被电连接。这种电连接可以是永久性的。然而,电连接优选地是通过发电机10的连接装置与外部治疗装置12的连接接收器实现的电缆连接,其可以例如以插头-插座连接的形式连接和断开。

[0069] 外部超声波生成治疗装置12包括沿纵向方向和横向方向分布的若干超声波生成治疗换能器组成的阵列。

[0070] 治疗换能器产生聚焦或未聚焦的超声波。

[0071] 超声波生成治疗换能器20优选地被选择成由压电复合元件、压电陶瓷元件、CMUT元件(电容式微机械超声波换能器)或PVDF元件(聚(偏氟乙烯))形成的群组。压电复合元件或压电陶瓷元件通常的尺寸为直径在1至50mm范围内。CMUT元件通常的尺寸为直径在10至50 μ m的范围内。压电部件通常在医疗领域中用作超声波换能器。给定的换能器可包括一个或多个同时启动的分立元件。

[0072] 超声波治疗换能器具有超声波生成共振频率,其优选地在0.5和4Mhz之间,更优选地在0.75和2Mhz之间,以用于实现脊髓和/或脊神经的目标部分的血-脊髓屏障和/或血-脊神经屏障的暂时破坏。

[0073] 在最常用的超声波生成换能器中,借助于压电效应或电容变化通过交流电压在换

能器的芯部中产生的振动而产生超声波能量。换能器被供给以可具有给定频率或者可具有可以被分解成优选有限数量的主频率的频谱的电压。因此,换能器的芯部可以被设计成使其显示出至少一个固有的共振频率。

[0074] 换能器的共振频率可被定义为声功率输出除以消耗的电功率的比值达到最大值(至少在相邻频率内)的驱动信号的频率。对于典型的压电陶瓷换能器,该比值在共振频率下通常介于50%和90%之间。如果供给到换能器的电流表现出这样的频率,它将在换能器中引起将产生超声波的共振。如果供给到换能器的电流仅表现出落在共振频率附近的共振范围之外的一个或多个频率,则声功率输出将小于当在其共振频率下以给定电压驱动时所输送的功率的25%。

[0075] 必须注意的是,本文中使用的术语“共振频率”涵盖单个峰值共振频率,在该峰值共振频率,换能器20为给定的电驱动信号功率或这样的峰值共振频率附近的共振频率范围提供峰值超声波场功率/强度,换能器20输送高于最小场功率/强度的超声波场功率/强度,其可以表示为峰值超声波场功率/强度的百分比。

[0076] 通过例如沿着发射超声波所沿的给定方向选择其共振厚度,可以使得换能器具有给定的工作频率。例如,PZ26材料的1MHz换能器的厚度沿所期望发射方向应为2mm。

[0077] 在具有一个频率的简单交流电压(例如纯正弦信号)的情况下,可以直接获得电驱动信号的频率成分。如信号处理领域的技术人员所知,它也可以通过快速傅里叶变换(FFT)获得。

[0078] 可以注意到,由给定换能器产生的超声波场的强度/功率将取决于在工作频率下由发电机10输送的电驱动信号的幅度。

[0079] 在使用中,外部超声波生成治疗装置12旨在抵靠患者背部定位,其纵向方向平行于脊柱的延长线、即处在患者的矢状平面中,并且其横向方向垂直于纵向方向延伸、即平行于患者的轴向平面和冠状平面。

[0080] 更确切地说,若干超声波生成治疗换能器的阵列包括超声波生成治疗换能器的至少两个子阵列,左侧子阵列位于中央纵向轴线的左横向侧,右侧子阵列位于中央纵向轴线的右横向侧,与左侧横向地相对。

[0081] 外部超声波生成治疗装置12包括具有至少一个模块34i的支撑结构32,其中一个模块可以被任意地命名为第一模块,每个模块包括左横向段34iL和右横向段34iR,所述左横向段保持左侧子阵列的至少第一左治疗换能器20iL或治疗换能器组,所述右横向段保持右侧子阵列的至少第一右治疗换能器20iR或治疗换能器组。可以看出,支撑结构32优选地包括若干模块,优选地若干模块34i具有相同特征。

[0082] 支撑结构32的模块34i的左横向段34iL和右横向段34iR优选地分别包括支撑构件,所述支撑构件分别保持第一左治疗换能器20iL或治疗换能器组、和第一右治疗换能器20iR或治疗换能器组。给定模块段34iL、34iR的支撑构件以及治疗换能器在该支撑构件上的布置优选地足够刚性,使得在该装置的使用中,即,当暴露于正常使用中涉及的正常力时,换能器不会相对于支撑构件运动,并且如果适用的话,在给定模块段34iL、34iR各自的换能器组之间没有相对运动。

[0083] 在该装置的使用中,支撑结构32保持第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL与第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR之间围绕纵向轴线(例如,模块34i的中央纵向轴线

Ai)的恒定距离和恒定的相对角度取向。换句话说,支撑结构足够刚性地保持左治疗换能器或治疗换能器组20iL和右治疗换能器或治疗换能器组20iR,以在使用期间保持第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL与第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR之间的恒定距离和相对角度取向。

[0084] 如将看到的,支撑结构32的给定模块34i可以在外部超声波生成治疗装置12中被布置成,使得其中央纵向轴线Ai沿着或平行于外部超声波生成治疗装置12的纵向方向延伸。

[0085] 在使用中,即,至少在如下所述的将超声波治疗束施加于患者的过程中,第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL和第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR没有相对运动并保持相同的相对空间配置。尽管在施加超声波治疗束期间患者有小的运动(包括由于患者呼吸导致的运动),也保持相同的空间相对配置。

[0086] 优选地,在第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL和第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR的任何两点之间保持恒定距离。

[0087] 超声波生成治疗换能器20iL、20iR可以被认为具有给定的超声波发射区,其通常呈近似圆柱或圆锥的形式,在超声波发射区中超声波场的强度是显著的。对于给定模块段34iL、34iR的治疗换能器组,组合的治疗换能器由此产生组合段发射区,为了本发明的目的,该区域可被理解为组合换能器的发射区。例如,在图1中示出了具有左治疗换能器或治疗换能器组20iL和右治疗换能器或治疗换能器组20iR的外部超声波发生装置12的超声波场的情况。当在其操作频率下被适当地启动时,每个左治疗换能器或治疗换能器组20iL和右治疗换能器或治疗换能器组20iR输送超声波场,该超声波场可以由边界发射包络线(border emission envelope)EiL、EiR表征,其在此示出为具有中央轴线XiL、XiR的圆柱形或锥形。发射区的边界发射包络线EiL、EiR可以被定义为包含以下所有位置的包络线:在所述位置,由相应的左治疗换能器或治疗换能器组20iL和右治疗换能器或治疗换能器组20iR产生的超声波场的声压等于沿着最大声压的方向在距换能器相同距离处的超声波场的至少一定百分比(例如25%)。在现实世界的例子中,边界包络线并不完全是圆柱形或圆锥形的,但是对于在医学治疗超声波领域中使用的换能器类型,可以认为是非常接近圆锥形,或者至少可以包含在这样的圆锥形中。因此,治疗换能器可以具有包括在圆锥形中的超声波发射区,以中心发射轴线XiL、XiR作为其对称轴线。这种圆锥形优选具有小于30度的开口角度。

[0088] 如在图1中可以看到,治疗换能器分别被布置在它们各自的模块段上,使得当外部装置12沿着患者的脊柱抵靠患者背部定位时,左治疗换能器或治疗换能器组20iL和右治疗换能器或治疗换能器组20iR的发射区朝向椎管瞄准(定靶,targeted)。因此,相应的左、右发射区的中心发射轴线XiL、XiR优选地垂直于纵向方向。在垂直于纵向方向的平面中,当外部装置12沿着患者的脊柱抵靠患者背部定位时,左发射区和右发射区优选地被定向为会聚在椎管上。

[0089] 当外部装置12沿着患者的脊柱抵靠患者背部定位时,第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL和第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR之间的恒定距离和相对角度取向使得第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL和第一右治疗换能器或治疗换能器组的发射区(如果适用,包括组合发射区)保持相同的相对空间配置。换句话说,在该装置的使用中,支

撑结构在给定模块的左段和右段之间具有足够刚性,以使得在装置的正常使用期间当受到正常力时支撑结构不会变形。

[0090] 例如,就像在所示实施例中那样,模块的每个段可包括支撑构件,该支撑构件具有横向延伸的刚性臂36iL、36iR以及相应的换能器支架38iL、38iR,这两个臂36iL、36iR在各自的近端处连接,换能器支架刚性连接在所述刚性臂各自的远端处。支架可呈刚性板状元件的形式。所述支架优选地根据横向方向沿有限宽度延伸,例如小于5cm,优选小于3cm。所述支架优选地根据纵向方向沿着一长度延伸,该长度优选地包括1cm和15cm之间,优选地3cm和10cm之间。臂36iL、36iR可以在换能器支架38iL、38iR之间形成横向地延伸的拱形。支架优选地间隔开,其相对的边缘横向间隔至少1cm,优选至少3cm。

[0091] 在一些实施例中,对于支撑结构32的给定模块34i,相对段34iL、34iR具有不可调节的相对空间配置,包括恒定距离和相对角度取向。相对段34iL、34iR的这种不可调节的相对空间配置34iL、34iR例如可以在外部装置12制造时被一次性地设定。在这种情况下,属于模块34i的相应段的两个臂36iL、36iR可以在它们的近端处结合,由此例如以刚性拱形的形式形成单个刚性和不可调节的部分。

[0092] 因此,这种不可调节的模块是鉴于预期患者的解剖结构的预定几何形状来设计的,由此当外部装置12沿着患者的脊柱抵靠患者背部定位时,左发射区和右发射区优选地被导向为会聚在椎管上。

[0093] 然而,在本发明的一些实施例中,给定模块34i的支撑结构可包括调节机构36i,其用于调节模块34i的左段34iL和右段34iR的相对空间配置。这样允许更精确地将超声波治疗束瞄准至脊髓和/或脊神经上。

[0094] 这种调节可以包括调节支撑结构32的左横向段34iL与右横向段34iR之间围绕纵向轴线(例如,模块34i的中央纵向轴线Ai)的相对角度取向,以便调节第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL与第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR之间围绕中央纵向轴线Ai的角度取向。

[0095] 调节机构可包括调节铰接件36i。

[0096] 在一些实施例中,可以在给定模块34i的两个段34iL、34iR之间设置单个调节铰接件36i。如在该示例中,这种单个铰接件36i可以中央地被定位于臂36iL、36iR的近端处。

[0097] 在一些实施例中,可以在给定模块34i的两个段34iL、34iR中的每一个中,例如在支架38iL、38iR与相应臂36iL、36iR的远端之间,设置单个调节铰接件36i。

[0098] 调节铰接件36i可包括机械铰接件,该机械铰接件包括两个刚性部件,所述刚性部件具有沿相应滑动表面(例如枢轴或球窝接头连接)的相对运动。

[0099] 调节铰接件36i例如可以是围绕两个或三个垂直铰接轴线(包括模块34i的中央纵向轴线Ai或与之平行的另一个纵向轴线)而具有两个或三个旋转自由度的类型。

[0100] 然而,如所示实施例中所示,调节铰接件例如可以是仅围绕纵向轴线(例如,中央纵向轴线Ai)而具有仅一个自由度的类型,在模块34i的两个段34iL、34iR之间没有其他可能的旋转运动。

[0101] 类似地,支撑结构32可包括调节机构,其用于例如沿模块的横向方向来调节模块34i的支撑结构的左横向段34iL和右横向段34iR之间的距离,以便调节该模块的第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL与第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR之间的距离。例

如,在所示的示例中,每个段中的支撑构件的臂可以是可伸缩的并且长度可调节。替代性地,支架可以以沿着臂的延伸部,以可调节的方式连接至臂。

[0102] 优选地,调节机构36i包括锁定件40i,以在该装置的使用中,保持第一左治疗换能器或治疗换能器组与第一右治疗换能器或治疗换能器组之间围绕中心纵向轴线的恒定距离和恒定相对角度取向。锁定件可以包括将调节机构紧固在期望位置的紧固螺钉。因此,锁定件可以允许将调节机构锁定在一系列位置中的任何位置,以允许通过一系列相对空间配置来连续调节模块34i的两个段的相对空间配置。锁定件可以包括凹部,这些凹部允许仅在预定空间配置中锁定。

[0103] 给定模块的第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL和第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR的最佳相对空间配置取决于患者的预期解剖结构。

[0104] 对于旨在用于成年人的外部超声波生成治疗装置12,在第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL与第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR之间围绕中心纵向轴线Ai的角度取向的调节范围优选至少为30度,优选至少为60度。

[0105] 对于旨在用于成年人的外部超声波生成治疗装置12,沿着模块的横向方向在第一左治疗换能器或治疗换能器组20iL与第一右治疗换能器或治疗换能器组20iR之间的距离的调节范围优选至少为50毫米,优选至少为100mm。

[0106] 使左治疗换能器或治疗换能器组与右治疗换能器或治疗换能器组具有最佳空间配置并且保持该最佳空间定向是重要方面。例如当左、右治疗换能器(或左、右治疗换能器组)的左、右发射区在患者的脊髓的治疗区上或脊神经上至少部分地重叠时,实现最佳空间配置。甚至更佳的是,使左、右发射区换能器在到达患者的脊髓或脊神经上之前与椎骨的椎板的最小厚度的部分相交。

[0107] 在不可调节的模块中,适当的设计允许装置适应平均患者解剖结构,在大多数情况中已经允许左、右发射区的很大部分避开椎骨的至少棘突和横突。

[0108] 使换能器来自左右两侧并且瞄准患者的脊髓的相同治疗区或脊神经,这样允许更好地处理衍射效应。

[0109] 然而,具有调节机构的模块允许外部装置完美适应患者的真实解剖结构,并因此允许最佳的超声波治疗条件。一旦确定并设定了最佳调节值,该最佳调节值就在装置使用期间,例如通过用锁定件来锁定调节机构而被保持。

[0110] 在一些实施例中,外部超声波生成治疗装置12的给定模块34i的左、右横向段34iL、34iR可以具有超声波成像换能器42iL、42iR,分别用于形成保持在相同段上的治疗换能器或治疗换能器组20iL、20iR的发射区的左图像和右图像。这些图像通常是从超声波成像换能器42iL、42iR所收集的超声波信息中获得的数字图像。成像换能器可以是本领域技术人员已知的任何合适的常规类型。它们的操作频率可以在200KHz和20GHz之间,优选地在2GHz到20GHz之间。每个超声波成像换能器42iL、42iR可以由一个或多个单独的换能器形成。超声波成像换能器可以由用于治疗换能器的相同支撑构件(例如支架38iL、38iR)保持。超声波成像换能器42iL、42iR相对于被保持在同一段上的治疗换能器或治疗换能器组20iL、20iR的相对配置优选是固定的,但是可以与图2中所示的示意图不同。

[0111] 外部超声波生成治疗装置12可包括超声波监测换能器44iL、44iR,例如宽带超声波换能器。监测换能器可以是柔性膜换能器。监测换能器优选地能够在宽的频率范围内(理

想地在50kHz和50MHz之间)拾取超声波信号。这种监测换能器可被定制并用于监测由于超声波处理引起的空化。

[0112] 模块34i可以在纵向方向(例如对应于患者的单个椎骨的长度)上具有有限的延伸部,并且适于治疗具有可比延伸部的治疗区。延伸部沿着例如对应于患者的几个椎骨的那个方向可以更长,并且适于治疗具有可比延伸部的治疗区。

[0113] 外部超声波生成治疗装置12可包括如上所述的单个模块。

[0114] 优选地,如图2至图5所示,支撑结构32包括沿纵向方向被连续布置的多个模块34i,每个模块34i具有一个或多个上述特征。每个模块34i包括保持左侧子阵列的至少左治疗换能器或治疗换能器组的左横向段,以及保持右侧子阵列的至少右治疗换能器或治疗换能器组的右横向段。如上所述,在装置的使用中,在每个模块34i中,支撑结构保持所述模块34i的相应的左和第一治疗换能器或治疗换能器组之间围绕相应模块的中央纵向轴线的恒定距离和恒定相对角度取向。

[0115] 所有的模块34i可以具有相同的尺寸。然而,可以设置成不同的模块34i可以具有不同的尺寸,这取决于它们沿着外部装置12的纵向方向的位置。

[0116] 所有的模块34i可以具有相同的特征。然而,可以设置成不同的模块34i可以具有上述特征中的不同特征组。

[0117] 优选地,若干模块34i各自具有调节机构34i,用于调节支撑结构的相应左、右横向段之间围绕它们各自的中央纵向轴线的相对角度取向,以便调节该模块34i的第一左治疗换能器或治疗换能器组和第一右治疗换能器或治疗换能器组围绕中央纵向轴线的角度取向。

[0118] 在这种情况下,若干模块34i的调节机构36i可以有利地机械连接以便同时调节。若干模块34i的同时调节可以遵循预定的相对变化。

[0119] 在具有包括沿纵向方向被连续布置的若干模块34i的支撑结构32的外部超声波生成治疗装置12中,支撑结构32的至少两个模块34i可被铰接,以允许这两个模块之间围绕沿横向方向延伸的轴线的相对角运动。在图3至图5中示出了这样的示例。在将外部装置抵靠患者背部定位时,这种装置因此可以适应并符合脊柱的形状,如图4中特别可见。

[0120] 两个连续模块34i可以通过单个模块间铰接件、或者若干被并联或串联布置的模块间铰接件46来铰接。

[0121] 两个连续的模块34i例如可以围绕仅一个横向延伸的轴线Bi,以仅一个自由度被铰接,而在两个模块34i之间没有其他的可能旋转运动。然而,两个连续的模块34i可以优选地以若干自由度被铰接。优选地,模块被铰接成,除了围绕横向轴线的铰接之外,还可以围绕纵向轴线进行一定程度的扭转。此外,两个模块之间的连接优选地另外允许两个连续模块的两个面对的横向延伸的边缘沿着垂直于横向方向和纵向方向的方向进行相对位移。

[0122] 铰接件可包括机械铰接件,该机械铰接件包括两个刚性部件,所述刚性部件沿相应滑动表面(例如枢轴或球窝接头连接)具有相对运动。

[0123] 然而,如所示实施例中所示,支撑结构32的至少两个模块34i通过一个或多个柔性模块连接器46来铰接。柔性模块连接器46可以是优选地沿纵向和横向延伸平面延伸的柔性材料片或优选地沿纵向方向延伸的电缆。柔性模块连接器46沿着纵向方向可以是弹性的,或者相反,它可以是非弹性的,以便沿着纵向方向在两个连续模块34i之间限定设定的最大

距离。

[0124] 在所示实施例中,外部装置的支撑结构相对于对称平面对称,对称平面纵向地且垂直于横向方向延伸。在使用中,该对称平面优选地与患者的脊柱对齐。

[0125] 一模块的左横向段和右横向段各自通过相应的柔性模块连接器46,沿着纵向方向分别连接至连续模块的左横向段和右横向段,柔性模块连接器在此为柔性材料片的形式,优选地在纵向和横向延伸平面中延伸。两个连续模块之间的柔性模块连接器46在此被平行布置,且沿纵向轴线的每一侧沿横向方向间隔开。

[0126] 每个柔性模块连接器46沿纵向方向具有一长度,该长度优选为至少10mm,更优选为至少20mm,以允许两个连续模块之间的足够的柔性和相对运动。

[0127] 外部超声波生成治疗装置12还包括电连接网络,用于将超声波生成换能器20连接至输送电力驱动信号的发电机10。电连接网络可以包括一个或多个电气独立的电连接电路,这里应当理解的是,给定的电连接电路是公共电驱动信号在其中循环的电路。独立的电连接电路可用于驱动单个治疗换能器或可用于驱动治疗换能器组。每个独立的电连接电路将具有其自己的与发电机10的独立电连接,并且发电机可以向每个独立的电连接电路输送单独的且不同的电驱动信号。例如,可以规定,每个模块具有其自己的独立电连接电路,该独立电连接电路可以在该模块的左段和右段之间被共享。独立电连接电路可用于处理换能器之间可能的阻抗变化。

[0128] 在任何情况下,成像换能器和/或监测换能器(如果存在的话)将优选地具有它们自己的单独的电连接电路。

[0129] 优选地,外部超声波生成治疗装置12由非铁磁材料制成,优选地由MRI兼容材料制成。

[0130] 发电机10适于输送电驱动信号,所述电驱动信号将被输送到相关的超声波生成治疗装置12的超声波生成治疗换能器20。发电机通常包括能够产生电信号(例如正弦电压信号)的交流电压发电机。能与本发明的装置一起使用的发电机系统的一个示例可以包括将信号的产生、放大和控制集成到单个单元中的系统。然而,发电机系统还能包括执行这些功能中的一个或多个的一个或多个单独的部件。例如,发电机可包括HP/Agilent 33120功能生成器。如果需要,它还可以包括例如ENI 240L宽带RF放大器、Rhode和Schwarz RF功率计中的一个或多个,和/或GPIB/串行/USB接口上的外部计算机控制设备。

[0131] 因此,控制器15可以包括计算机。可以提供计算机人/机界面17(例如键盘、和/或鼠标和/或显示器和/或触摸屏界面),以控制系统并向用户提供反馈。可以提供产生RF信号并将其放大的射频板,连同用于测量所输送的RF功率的联接器,以及用于将发电机输出调谐到超声波元件的阻抗的匹配部件。优选地,发电机10可以是如下类型的:能够提供25-100W峰值RF功率,能够发送持续时间为1微秒至连续模式的脉冲串(burst)长度,以及能够发送频率范围在200kHz至2MHz内的脉冲串。可以控制这样的系统以发送具有可变频率和大约2-5分钟的持续时间的工作循环的脉冲。发电机可以是A/B类RF系统,这意味着它能够产生几乎纯正弦信号,但这可能使系统相当大。在一些实施例中,发电机可为D类系统,其倾向于在输出上产生方波的信号。

[0132] 如图2所示,鉴于要向外部超声波治疗装置12的治疗换能器或治疗换能器组20iL、20iR提供足够的电驱动信号,控制器15可包括用于控制发电机的治疗控制模块15A。

[0133] 控制器15还可以包括与外部超声波治疗设备12的成像换能器42iL、42iR(如果设有这样的成像换能器的话)连接的成像模块15B。成像模块15B可以被配置为在显示器17上显示一个或多个图像,和/或提供从执行图像分析的控制器中提取的数据。

[0134] 控制器15还可以包括与外部超声波治疗设备12的监测换能器44iL、44iR(如果设有这种监测换能器的话)连接的监测模块15C。监测模块15C可以被配置为在显示器17上显示一个或多个图像,和/或提供从对成像换能器所收集的超声波信号执行分析的控制器中提取的数据。

[0135] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于在患者的脊髓和/或脊神经的至少一个治疗区中暂时打开血-脊髓屏障和/或血液脊神经屏障的方法。

[0136] 在本发明的语境中,BSCB或BSNB的术语“破坏”、“打开”或“增加渗透性”可互换使用,以指代BSCB或BSNB对从中通过的分子的增加的敏感性,这是在对于脊髓或脊神经组织无可检测到的损伤的情况下发生的。

[0137] 在本发明的语境中,“暂时”打开是指优选地发生超过1小时的可逆打开,在此之后BSCB或BSNB返回其初始状态(即,在施加第一个超声波治疗束之前的BSCB或BSNB状态)。

[0138] 在一些实施方案中,BSCB或BSNB打开发生1至48小时,优选5至24小时,更优选6至10小时的时间段。在一些实施方案中,BSCB或BSNB的打开发生约8小时。

[0139] 在一些实施例中,BSCB或BSNB破坏是定界的,即,仅发生在BSCB或BSNB的目标区域中。例如,仅对受损脊髓或脊神经组织(例如肿瘤)周围的BSCB或BSNB区域进行瞄准。在其他实施例中,BSCB或BSNB破坏是整体性的。

[0140] 可以通过磁共振成像(MRI)容易地确认和/或评估破坏。例如,钆基磁共振(MR)造影剂,例如Dotarem®(钆特酸葡甲胺,Guerbet USA),其通常不穿过BSCB或BSNB,可用于可视化BSCB或BSNB破坏的区域。当将药剂注射到患者体内时,可以使用T1w MR序列来显现超信号的区域,并因此通过超声波可视化BSCB或BSNB破坏的影响。在施用造影剂后,BSCB或BSNB破坏通常导致5-10%或更多的MR信号增强的变化。利用本发明,在施用造影剂后可预期MR信号增强大于25%,优选大于50%的变化。另外,动态对比度增强(DCE)MR成像技术可用于计算BSCB或BSNB的渗透率并且在超声波治疗后量化渗透性增强的量值。

[0141] 该方法可用于将物质输送到受治疗者的目标脊髓或脊神经组织中和/或用于治疗脊髓或脊神经疾病。

[0142] 该方法可用于治疗进行不同形式病变的各种生理病症,所述病变包括:

[0143] -脊柱退行性病变,如肌萎缩侧索硬化症(ALS,渐冻症);

[0144] -脊髓肿瘤疾病,如脊髓星形细胞瘤;

[0145] -脊柱炎性病变,如多发性硬化症,等等……

[0146] 该方法还可用于通过包括细胞移植和/或干细胞再生而改善脊髓和/或脊神经的修复和/或康复治疗,例如用于偏瘫和截瘫。

[0147] 该方法优选地包括在外部抵靠患者背部的皮肤定位以下装置:

[0148] -至少一个左超声波生成治疗换能器或治疗换能器组,相对于患者的脊柱在患者背部的左横向侧上具有左发射区,和

[0149] -至少一个右超声波生成治疗换能器,相对于患者的脊柱在患者背部的右横向侧上具有右发射区。

[0150] 因此,这种方法可以用如上所述的外部超声波生成治疗装置12来实现。

[0151] 如上所述,可以认为每个治疗换能器或治疗换能器组均具有包括在以中心发射轴线作为其对称轴线的圆锥体中的超声波发射区。

[0152] 该方法还包括相对于左治疗换能器或治疗换能器组的左发射区沿着具有设定取向的左成像轴线形成至少一个左图像、以及相对于右治疗换能器或治疗换能器组的右发射区沿着具有设定取向的右成像轴线形成至少一个右图像。成像轴线可以是成像换能器或成像换能器组的中心结合到由成像换能器或换能器组进行成像的物体的中心的轴线。可以通过使左、右成像轴线分别对应于左发射区和右发射区的左、右中心发射轴线来获得这种设定取向。

[0153] 有利地,该方法提供了根据左图像和右图像来定向左发射区和右发射区,以使得左超声波发射区和右超声波发射区至少部分地叠置在脊髓的治疗区上或脊神经上。当然,这种方法最方便地通过如上所述的外部装置实现,其中,给定模块34i的支撑结构包括调节机构36i,其用于调节模块34i的左段34iL和右段34iR的相对空间配置。实际上,得益于该调节机构,在治疗之前或在治疗开始时,可简单且精确地进行模块34i的左段34iL和右段34iR的调节,并且在治疗期间可靠地保持相对配置。

[0154] 然而,即使在外部装置有一个或多个模块虽不具有这种调节机构但具有左、右治疗换能器组的情况下,也可以定向左发射区和右发射区。在这种情况下,可以通过控制左换能器组和右换能器组,以电子地转向左发射区和右发射区,来定向左发射区和右发射区。这种技术通常被称为“电子束转向”。这种技术可以涉及在发送到分别位于左、右治疗换能器组内的各个治疗换能器的电驱动信号之间引入时间延迟(时延)。可以计算该时间延迟以使光束在一个方向或另一个方向上转向。因此在任何情况下,除了调节支撑结构的左横向段和右横向段之间的相对角度取向之外,还可以用具有根据本发明的调节机构的外部装置实现电子束转向。

[0155] 甚至更优选地,这种方法最方便地利用如上所述的外部装置实现,其中,给定模块34i的支撑结构包括用于调节模块34i的左段34iL和右段34iR的相对空间配置的调节机构36i,并且其中,外部超声波生成治疗装置12的给定模块34i的左横向段34iL和右横向段34iR具有超声波成像换能器42iL、42iR,其用于分别形成被保持在相同段上的治疗换能器或治疗换能器组20iL、20iR的发射区的左图像和右图像。利用这种装置,在发射区的取向与由相同段保持的成像轴线的取向之间存在直接且固定的相关性。因此,可以通过调节模块34i的左段34iL和右段34iR的相对空间配置,以及通过比较左图像和右图像、直至获得两个图像之间的预定相关性,来简单地实现左发射区和右发射区的叠置,通过该装置的构造,可以得知该叠置对应于发射区在期望目标位置上(例如,在椎管上)的叠置。

[0156] 例如,可将该设备构造成,当椎管出现在每个左、右图像的中心时,则执业医师知道左、右发射区至少部分地叠置在脊髓的治疗区上或脊神经上。

[0157] 在如上所述的方法中,治疗区可以延伸遍及患者的若干椎骨的延伸部。这最方便地利用如上所述的外部装置实现,其中,支撑结构32包括沿纵向方向被连续布置的若干模块34i,外部装置被定位成使得其纵向方向平行于患者脊柱的延伸部。

[0158] 该方法包括将至少一个超声波治疗束施加于患者的脊髓的治疗区和/或脊神经。这可以通过如上所述的外部装置12的治疗换能器或治疗换能器组20iL、20iR的适当启动来

实现。这种装置的使用允许输送到目标脊髓和脊神经组织的超声波能量和功率受到非常精确的控制。它还允许对治疗区的精确瞄准,由此能够精确地控制被有效地施加超声波治疗束的治疗区的延伸部。

[0159] 术语“超声波束”、“超声波”和“超声”无差别地用于指定频率高于20kHz的声波。然而,超声波治疗束优选地具有范围为0.5-4MHz、更优选地范围为0.75-2MHz的超声波频率。

[0160] 该方法优选地涉及在产生至少一个超声波治疗束之前和/或期间,在患者的血液循环系统中注射超声波造影剂。

[0161] 术语“超声波造影剂”在本文中用于指能够在超声波图像中增强含有药剂的区域与周围组织之间的对比度的物质(固体、液体或气体)。有利地,超声波造影剂对应于平均直径在1 μ m和10 μ m之间的小泡(被称为“微泡”)。当施加治疗超声波束时,所述微泡振荡并振动且可以反射超声波。超声波造影剂通常静脉内注射到患者血液循环系统的血流中,超声波造影剂在血流中保持有限的一段时间。

[0162] 超声波造影剂可以通过注射(优选地通过全身注射)给药。全身注射的实例包括静脉内、皮下、肌肉内、皮内、玻璃体内(intra vitreal)和腹膜内注射或灌注。

[0163] 优选地,临到超声波治疗束施加之前作为静脉注射施用超声波造影剂。更优选地,在超声波治疗束施加之前0至60分钟之间、和/或超声波治疗束施加期间施用超声波造影剂。当施加连续的超声波治疗束时,优选在临到该循环的第一超声波治疗束施加之前仅输送一次超声波造影剂,尽管可以在每个超声波束激活时输送超声波造影剂,或者通过连续超声波治疗束的激活的连续输注输送超声波造影剂。

[0164] 根据本发明,超声波造影剂可包含气泡、高浓度气体、构造成响应于超声波而蒸发的固体颗粒、构造成响应于超声波而蒸发的液体、构造成充当空穴位点的微粒子、具有比期望区域中的组织更高的声阻抗的固体颗粒、和/或具有高吸声系数的液体。

[0165] 在一些实施方案中,超声波造影剂是微泡造影剂,优选地选自自由六氟化硫微泡(SonoVue®)、用白蛋白壳和八氟丙烷气核(Optison®)制成的微泡、封装在外部脂壳中的全氟己烷微泡(Imagent®),用封装在外部脂壳中的八氟丙烷气核制成的微泡(Definity®),或封装在脂壳中的全氟丁烷和氮气(BR38-Schneider等,2011)构成的群组。优选地,超声波造影剂由六氟化硫微泡构成。微泡可含有药物和/或纳米颗粒,当微泡暴露于超声波治疗束时,其可被原位输送。

[0166] 微泡具有的平均直径可以在1 μ m至10 μ m的范围内。在一些实施方案中,微泡具有的平均直径为4 μ m至5 μ m。在一些其他实施方案中,微泡具有的平均直径为2至6 μ m。在一些实施方案中,微泡具有的平均直径为约7 μ m、6 μ m、5 μ m、4 μ m、3 μ m或2 μ m。在特定实施方案中,微泡具有的平均直径为约2.5 μ m。

[0167] 在一些实施方案中,超声波造影剂的剂量范围为基于受治疗者的总重量的0.05至0.15ml/kg。优选地,超声波造影剂的剂量为约0.1ml/kg。在特定实施例中,超声波造影剂的最大剂量高达10ml。

[0168] 优选地,施加到脊髓或脊神经组织的超声波治疗束的压力水平在0.8MPa和3.0MPa之间。有利地,超声波治疗束在0.8MPa至2.5MPa的压力范围内施加,更优选地在0.8MPa至2.00的压力范围内,甚至更优选地在0.8MPa至1.9的压力范围内施加,例如在0.8MPa至

1.5MPa的压力范围内,在1.1MPa至1.5MPa的压力范围内。在特定实施例中,超声波治疗束以1.25MPa的压力水平施加。在另一个实施例中,超声波治疗束以1.5MPa的压力水平施加。在另一实施例中,超声波治疗束以1.9MPa的压力水平施加。在本发明的语境中,“压力水平”是指在水中在装置的声场中测量的最大声压。据信,这种压力水平可以以安全的方式施加于人的脊髓和/或脊神经,即,不会观察到脊髓和/或脊神经组织的检测到的损伤。

[0169] 在本发明的语境中,压力水平的值对应于脊髓和/或脊神经组织上的值。装置发出的压力可以不同,以考虑介入组织和/或椎骨混响 (vertebra bone reverberation) 的潜在衰减。本领域技术人员将能够调节从发射器出来的压力水平的值,以获得脊髓和/或脊神经上所需的压力水平。用超声波监测换能器监测治疗区可用于在治疗期间原位检查压力水平的有效值。

[0170] 优选地,在1MHz超声波治疗束的情况下,施加到脊髓或脊神经组织的超声波治疗束具有大约1至3.00的机械指数 (MI),并且优选地在1.05至1.8的范围内。在本发明的语境中,MI是指原位峰值负压 (MPa) 除以频率 (MHz) 的平方根。

[0171] 优选地,超声波治疗束是脉冲束。在本发明的语境中,“脉冲”指的是可以包括若干周期没有中断的正弦波的连续脉冲串。

[0172] 在一些实施方案中,该方法包括施用一个或多个脉冲或脉冲串,包括100至100,000个连续循环,优选1,000至75,000,更优选10,000至50,000,甚至更优选20,000至30,000。在特定实施例中,该方法包括施加25,000个连续循环的脉冲。在一些实施例中,超声波治疗发射的平均脉冲持续时间(即,从脉冲开始到该脉冲结束的平均时间)在10毫秒与100毫秒之间,优选在15毫秒与50毫秒之间,更优选在20毫秒与30毫秒之间,甚至更优选约为25毫秒。

[0173] 两个连续脉冲之间的延迟优选为30毫秒至1000毫秒。在特定实施例中,两个连续脉冲之间的延迟大约是975毫秒。

[0174] 有利地,连续脉冲在1至20分钟的总持续时间内施加。在特定实施例中,连续脉冲在不超过10分钟(优选5分钟)的总持续时间内施加。在特定实施例中,在150秒的总持续时间内施加连续脉冲。

[0175] 在特定实施例中,以每1000毫秒1Hz的脉冲重复频率 (PRF) 向受治疗者施加25,000个周期的脉冲,对于150秒的总持续时间,压力水平为1.1MPa,脉冲串持续时间约为23毫秒。

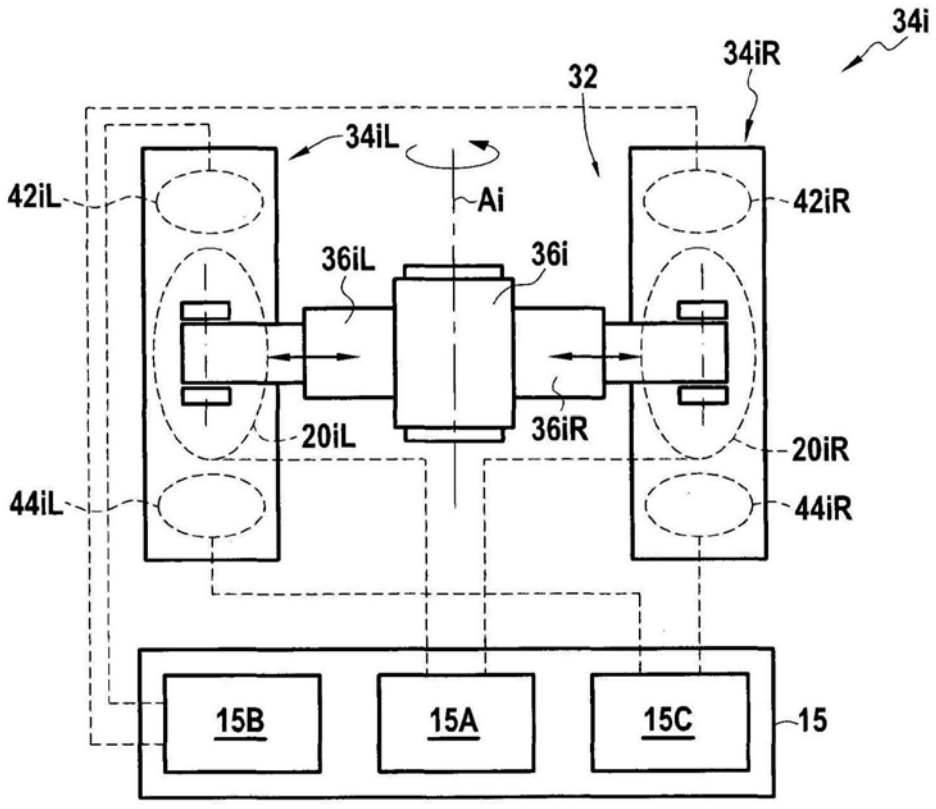


图2

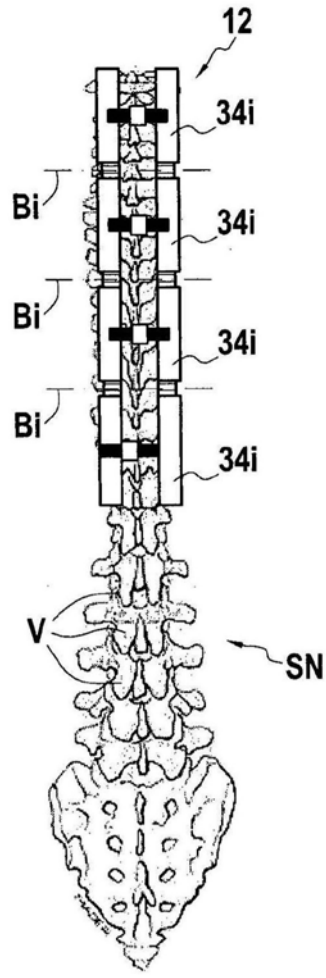


图3

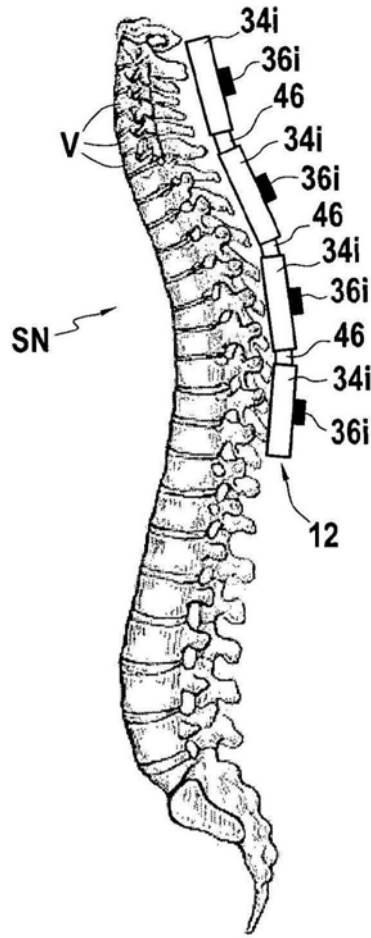


图4

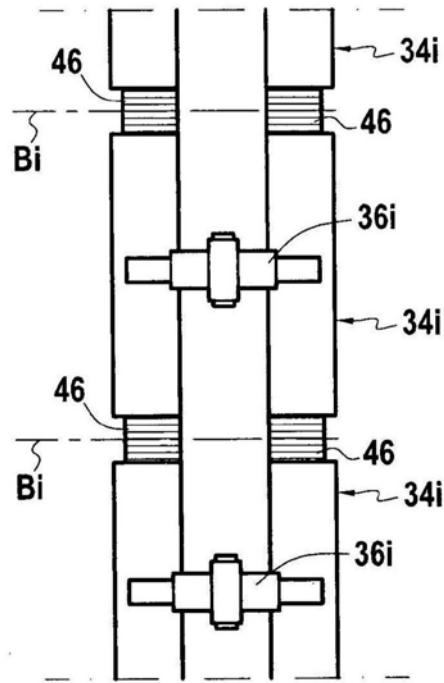


图5

专利名称(译)	用于脊髓和脊神经治疗的外部超声波生成治疗装置、包括该装置的设备和实施该装置的方法		
公开(公告)号	CN109414243A	公开(公告)日	2019-03-01
申请号	CN201680083424.6	申请日	2016-03-11
申请(专利权)人(译)	巴黎公共救济院		
当前申请(专利权)人(译)	巴黎公共救济院		
[标]发明人	亚历山大·卡庞捷		
发明人	亚历山大·卡庞捷		
IPC分类号	A61B8/00 A61N7/00		
CPC分类号	A61B8/0875 A61B8/4477 A61B8/481 A61N7/00 A61N2007/0026 A61N2007/0078 A61N2007/0091		
代理人(译)	闫华		
外部链接	Espacenet	SIPO	

摘要(译)

本发明涉及一种用于进行脊髓和/或脊神经治疗的外部超声波生成治疗装置(12)，其包括超声波生成治疗换能器的至少两个子阵列，即位于左横向侧的左侧子阵列(20iL)和位于中央纵向轴线(Ai)的右横向侧的右侧子阵列(20iR)，其特征在于，所述装置包括支撑结构(32)，所述支撑结构具有至少一个模块(34i)，所述模块包括左横向段(34iL)和右横向段(34iR)，并且所述支撑结构(32)在装置的使用中保持第一左治疗换能器或治疗换能器组与右治疗换能器或治疗换能器组(20iL、20iR)之间围绕中央纵向轴线(Ai)的恒定距离和恒定相对角度取向。本发明还提供了包括该装置的设备并且提供了方法。

