



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103458969 B

(45)授权公告日 2016.11.23

(21)申请号 201280013779.X

(72)发明人 A·J·阿勒曼 W·巴纳德

(22)申请日 2012.03.02

R·L·拉德福特

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103458969 A

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(43)申请公布日 2013.12.18

利商标事务所 11038

(30)优先权数据

代理人 袁玥

61/453,771 2011.03.17 US

(51)Int.Cl.

13/209,385 2011.08.13 US

A61B 8/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61N 7/02(2006.01)

2013.09.17

A61B 17/225(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/US2012/027414 2012.03.02

US 2007167765 A1, 2007.07.19,

(87)PCT国际申请的公布数据

US 2007167765 A1, 2007.07.19,

W02012/125304 EN 2012.09.20

US 2005085748 A1, 2005.04.21,

(73)专利权人 喜悦发斯特医药公司

WO 2007044469 A2, 2007.04.19,

地址 美国华盛顿州

US 2006184070 A1, 2006.08.17,

CN 1615105 A, 2005.05.11,

审查员 姚宗妮

权利要求书3页 说明书23页 附图23页

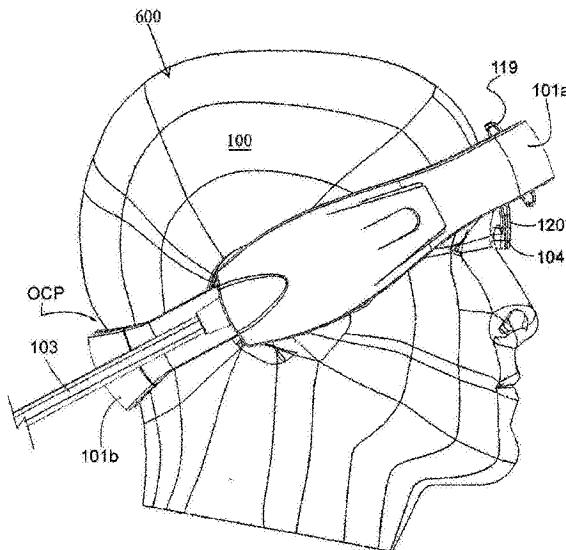
(54)发明名称

用于非入侵性经颅声波作用的系统与方法

(57)摘要

一种用于目标脑血管的非入侵性经颅超声血栓溶解的系统与方法,其确保超声波换能器关于目标的一步优化定位,而不需要反复定位和/或代表声波作用质量的反馈。该系统包括内建的安装配准构件,该安装配准构件是与头部的选定外部颅骨标记以唯一的对应性定义的,选定外部颅骨标记又明确地定义目标血管的位置。由于这种唯一的对应性,安装配准构件适于当该系统在头上定位进行超声血栓溶解时确保该系统的换能器阵列自动最优地与目标对准。在一种实现中,颅骨标记被选择成包括左和右耳上基点及鼻根,以便定义参考平面,并且对应的配准构件适于与参考平面有一个角度地定位系统的耳机。

CN 103458969 B



1. 一种用于对象头部的经颅超声血栓溶解的装置,该装置包括:

第一颞换能器阵列,与第一换能器阵列配准构件协作;

耳机,定义耳机平面并且具有对应于对象头部前额的正面、耳机表面和在该正面固定到该耳机并且横穿该耳机平面突出的鼻根配准构件,该耳机适于在该耳机表面上支撑所述第一换能器阵列;

所述鼻根配准构件和所述第一换能器阵列配准构件被配置成使得,当所述耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,

所述鼻根配准构件靠在对象的鼻根上,以确保所述耳机平面关于由对象头部的左耳上基点(OBS)、右OBS和鼻根定义的参考平面倾斜,并且所述耳机平面穿过所述左和右OBS,及

所述第一换能器阵列配准构件将所述第一颞换能器阵列与对象头部的耳上基点与蝶窦支架对准,以便优化利用由所述第一换能器阵列发射的超声(US)波束对目标中央脑血管进行声波作用的程度,该声波作用基本上沿所述耳机平面指引。

2. 如权利要求1所述的装置,其中耳机平面关于所述参考平面倾斜大约10至大约15度。

3. 如权利要求1所述的装置,其中耳机平面关于所述参考平面倾斜大约12度。

4. 如权利要求1所述的装置,其中所述目标中央脑血管包括大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)、颈内动脉(ICA)、基底动脉(BAS)及椎动脉(VER)和Willis环中的至少一个。

5. 如权利要求1所述的装置,还包括与鼻根配准构件相对地固定在所述耳机表面上并且配置成基本上沿耳机平面发射超声(US)波束的枕部换能器阵列。

6. 如权利要求5所述的装置,还包括配置成控制所述枕部换能器阵列和所述第一颞换能器阵列中的至少一个的操作的手持便携式遥控单元,及可操作连接所述遥控单元与所述耳机的脐带。

7. 如权利要求1所述的装置,还包括与第二换能器阵列配准构件协作的第二颞换能器阵列,第一和第二换能器阵列彼此相对地固定到所述耳机上,使得,当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,所述第二换能器阵列配准构件将所述第二颞换能器阵列与对象头部的耳上基点和蝶窦支架对准,以便优化利用由所述第二换能器阵列发射的US波束对目标中央脑血管进行声波作用的程度,所述声波作用基本上沿耳机平面指引。

8. 如权利要求1所述的装置,其中所述耳机平面是当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时面向对象头部的表面。

9. 如权利要求1所述的装置,其中所述耳机包括前和后头架构件,配置成在所述构件的对应末端配对,以便定义所述耳机平面和所述耳机的环颅回环。

10. 如权利要求9所述的装置,其中前和后头架构件的相互定位是可拉伸调整的。

11. 一种用于对象头部的目标脑血管的经颅超声血栓溶解的装置,该装置包括:

一组换能器阵列;及

耳机,支撑所述组换能器阵列并且可安装到对象头部上,所述耳机定义耳机平面并且包括一个或多个安装配准支架,所述支架适于与对象头部立体定向地协作,以便,当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,将所述组换能器阵列中的换能器阵列与对象头部的对应经颅声学窗口对准,并且,在这种立体定向地协作的位置优化利用由所述换能器阵列发射的超声(US)波束通过所述经颅声学窗口对目标脑血管进行的声波作用,并且其中

一个或多个安装配准支架适于对准所述换能器阵列,以便基本上沿耳机平面发射各自对应的US波束,其中耳机平面关于由对象头部的选定外部颅骨标记定义的参考平面倾斜。

12. 如权利要求11所述的装置,其中所述选定外部颅骨标记包括对象头部的左耳上基点(OBS)、右OBS和鼻根。

13. 如权利要求12所述的装置,其中所述一个或多个安装配准支架包括从耳机的正面横穿耳机平面突出的鼻根配准支架和可滑动安装在所述耳机的内表面上的颞换能器阵列配准支架,所述鼻根配准支架和所述颞换能器阵列配准支架分别配置成当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时位于对象的鼻根上并且接合OBS。

14. 如权利要求11所述的装置,其中当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时耳机平面穿过所述左和右OBS。

15. 如权利要求11所述的装置,其中所述一个或多个安装配准支架包括配置成当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时接触鼻根、左耳上基点(OBS)、右OBS、耳屏点、下颌骨髁、颧弓、牙槽中点和枕骨突出中的一个的配准支架。

16. 如权利要求11所述的装置,其中所述耳机包括前和后头架构件,配置成在所述构件的对应末端配对,以便定义所述耳机的环颅回环。

17. 如权利要求16所述的装置,其中前和后头架构件的相互定位是可拉伸调整的。

18. 如权利要求11所述的装置,还包括配置成给所述组换能器阵列中的所述换能器阵列中的至少一个换能器阵列上电的手持便携式遥控单元和可操作连接所述遥控单元与所述耳机的脐带。

19. 如权利要求11所述的装置,其中所述组换能器阵列包括颞换能器阵列与枕部换能器阵列。

20. 一种利用具有耳机的超声(US)设备提供对象头部的目标脑血管的经颅超声血栓溶解的设备,其中该耳机定义耳机平面并且包括一组安装配准元件和换能器阵列,其中这组安装配准元件是关于对象头部的对应外部颅骨标记定义的,所述耳机可在对象头部上定位,使得安装配准元件与各自对应的外部颅骨标记接触,以便把耳机平面放成关于由所述外部颅骨标记定义的参考平面有一个角度,该设备包括:

用于激活所述换能器阵列中的至少一个以便优化基本上在耳机平面内的目标脑血管的声波作用的装置;及

用于定义所述换能器阵列中的至少一个的操作方案的装置。

21. 如权利要求20所述的设备,其中用于定义操作方案的装置包括用于目标脑血管的这种声波作用使得峰值稀疏压力不超过300kPa并且热指数不超过在对象头部内预定深度的生理兼容的热指数的装置。

22. 如权利要求20所述的设备,其中用于定义操作方案的所述装置包括通过所述换能器阵列中的至少一个使US脉冲以确定成防止回声在所述US脉冲与出射脉冲之间相长干扰的脉冲间隔发射的装置。

23. 如权利要求22所述的设备,其中脉冲间隔在150毫秒与300毫秒之间。

24. 一种用于对象头部的目标脑血管的经颅超声血栓溶解的装置,该装置包括:

一个或多个换能器阵列;

耳机,定义耳机平面并且支持所述一个或多个换能器阵列;

一个或多个支架,从所述耳机向外延伸;

其中不同的支架被用于关于对象头部的不同外部颅骨标记定位所述耳机,并且其中所述一个或多个支架包括配置成当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时接触鼻根、左耳上基点(OBS)、右OBS、耳屏点、下颌骨髁、颧弓、牙槽中点和枕骨突出中的一个的配准支架。

25. 如权利要求24所述的装置,其中所述一个或多个支架适于与所述颅骨标记立体定向地协作,以定位所述一个或多个换能器阵列,以便优化利用由所述一个或多个换能器阵列发射的超声(US)波束对目标脑血管进行的声波作用。

26. 如权利要求25所述的装置,其中所述一个或多个支架适于立体定向地对准用于经颅超声血栓溶解的所述一个或多个换能器阵列,并优化利用所述US波束通过一个或多个经颅声学窗口对目标脑血管进行的声波作用。

27. 如权利要求24所述的装置,其中所述外部颅骨标记包括对象头部的左耳上基点(OBS)、右OBS和鼻根。

28. 如权利要求24所述的装置,其中所述一个或多个支架包括从耳机的正面突出的鼻根配准支架和可滑动安装在所述耳机的内表面上的换能器阵列配准支架。

29. 如权利要求24所述的装置,其中当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时耳机平面穿过所述左和右OBS。

30. 如权利要求24所述的装置,其中所述耳机包括前和后头架构件,配置成在所述构件的对应末端配对,以便定义所述耳机的环颅回环。

31. 一种用于提供对象头部的目标脑血管的经颅超声血栓溶解的耳机装置,包括:

处理器;

非暂态计算机可读介质;

计算机可读程序代码,编码在所述计算机可读介质中;

超声(US)设备,具有耳机平面并且包括换能器阵列和关于对象头部的对应外部颅骨标记定义的安装配准支架,所述超声设备可定位到对象头部上,使得安装配准支架与各自对应的外部颅骨标记接触并且耳机平面被放成关于由所述外部颅骨标记定义的参考平面有一个角度,

所述计算机可读程序代码包括一系列计算机可读程序步骤,以便实现:

在耳机平面内对目标脑血管进行声波作用;及

定义所述换能器阵列中的至少一个的操作方案。

32. 如权利要求31所述的装置,其中所述进行声波作用包括利用颞换能器阵列和枕部换能器阵列中的至少一个进行声波作用。

33. 如权利要求31所述的装置,其中所述定义包括定义US波束的脉冲的时间与幅值序列中的至少一个。

## 用于非入侵性经颅声波作用的系统与方法

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2011年8月13日提交且名称为“Non-Invasive Transcranial Ultrasound Apparatus”的美国专利申请13/209,385号的权益和优先权,该申请又要求于2011年3月17日提交且名称为“Non-Invasive Transcranial Ultrasound Apparatus”的61/453,771的优先权。本申请还要求以上提到的美国临时申请61/453,771的权益和优先权。以上提到的每个专利申请都以引用的方式全部并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及超声设备与方法,而且,更具体地说,涉及具有立体定向特征的便携式超声系统,其被配置为确保:一旦系统放到对象头部上,脑血管的预定义部分就可预测地接受声波作用,而没有常规要求的来自临床医生的反馈。

### 背景技术

[0004] 用于对象头部的超声辐照的各种设备(为了简化,在这里被称为“超声设备”或者“US设备”)在本领域是已知的。但是,当前可获得的US设备中就算不是全部也是大部分的使用都对声波作用过程强加了某些要求,这些要求限制这种设备的操作的效率和灵活性。例如,因为这种US设备的目的是探询脑血管的一部分,所以这些设备必须由操作人员(或临床医生)关于对象的头部仔细地定位和定向,以确保由US设备的换能器产生的超声波束正确地指向所考虑的脑血管部分。这种定位常常是通过初步声谱成像(例如,多普勒成像)来促进的,这拉长了整个过程的时间并且产生了与选定的空间坐标系统相关的大脑血管系统的图像。依赖这些多普勒图像,操作人员进一步关于对象的头部确定US设备的朝向。但是,对多普勒图像的依赖和参考是依赖操作人员的,而且,不可避免地,不同的操作人员把相同的US设备放到同一个头部的不同位置,由此对产生的经颅声波作用的再现性造成非常显著的差异。

[0005] 例如,在需要对脑血管的具体凝块进行声波作用的情况下,不仅以上提到的US设备在头部的三维(3D)定位的偏离与差异可能导致对凝块本身的不精确声波作用,而且声波作用过程本身的安全性可能都有问题。为了抗衡这些可能性,操作人员常常需要进行附加的诊断研究,这花费甚至更多的时间。

[0006] 此外,超声血栓溶解(sonothrombolysis)过程需要目标区域在延长的时间段(在有些情况下,最少两个小时)接受声波作用,在这整个过程当中,用于超声血栓溶解的常规US设备需要临床医生/操作人员的注意力保持集中在对象的头部。

[0007] 而且,对象头部的声波作用传统上是在临床设施中执行的,并且,由于所使用的US设备的本质,其例如不允许或者至少限制对象的运送,而不干扰用于超声血栓溶解的经颅超声过程。因此,对于经颅声波作用的系统与方法还存在未解决的需求,以解决这些缺点并使得US设备能够在对象头部上关于识别出的脑血管部分以预先固定的朝向可重复地定位,即,配置成在声波作用过程中不约束运送或以别的方式移动对象,而且不需要来自操作人

员的输入就保持在定向成用于最优声波作用过程的位置。

## 发明内容

[0008] 本发明的实施例提供了用于对象头部的经颅超声血栓溶解的装置,其包括与第一换能器阵列配准构件协作的第一颞换能器阵列和定义耳机平面、耳机表面、对应于对象头部前额的正面的耳机,及在正面固定到耳机并且横穿突出耳机平面的鼻根配准构件。在对象遭受中风的情况下,一实施例的装置适于对对象脑血管中的凝块进行经颅超声血栓溶解。这种耳机适于在耳机表面(在一个实施例中,当耳机位于头上进行超声血栓溶解时,是耳机面向对象头部的内表面)上支撑第一换能器阵列。耳机包括前和后头架构件,配置成在这些构件对应的末端配对,以便例如定义所述耳机平面和所述耳机的环颅回环。前和后头架构件的相互定位是可以调整的(可选地,可拉伸地)。

[0009] 鼻根配准构件配置成当耳机位于对象头部上进行超声血栓溶解时靠在对象的鼻根上,以便例如确保(i)耳机平面关于由对象头部的左耳上基点(otobasion superior) (OBS)、右OBS和鼻根定义的参考平面倾斜,及(ii)耳机平面穿过所述左和右OBS。这种位置中的参考平面与耳机平面之间的倾斜角在大约10度和大约15度之间而且,在一种具体的实施例中,是大约12度。第一换能器阵列配准构件配置成,当耳机位于对象头部上进行超声血栓溶解时,把第一颞换能器阵列与对象头部的耳上基点和蝶窦支架(sphenoid shelf)对准,以便例如优化由所述第一换能器阵列基本上沿耳机平面发射的超声(US)波束对目标中央脑血管进行声波作用的程度。目标中央脑血管包括大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)、颈内动脉(ICA)、基底动脉(BAS)及椎动脉(VER)和Willis环中的至少一个。该装置的一个实施例附加地包括与鼻根配准构件相对地固定在耳机表面上并且配置成基本上沿耳机平面朝目标脑血管发射US波束的枕部换能器。一种装置可选地进一步包含配置成控制枕部与第一颞换能器阵列中的至少一个的操作的手持便携式遥控单元。这种遥控单元可操作无线地或者利用脐带(umbilicus)连接到耳机。在一个实施例中,该装置包括与第二换能器阵列配准构件协作的第二颞换能器阵列。在这种情况下,第一和第二换能器阵列彼此相对地固定到耳机上,使得,当耳机位于对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,第二换能器阵列配准构件把第二颞换能器阵列与对象头部的耳上基点和蝶窦支架对准,以便例如优化由所述第二换能器阵列基本上沿耳机平面发射的US波束对目标中央脑血管进行声波作用的程度。

[0010] 本发明的实施例还提供了一种用于对象头部的目标脑血管进行经颅超声血栓溶解的装置,该装置包括配置成与手持便携式遥控单元一起操作的一组换能器阵列(在一种具体的实现中,是颞换能器阵列与枕部换能器阵列);及支撑这组换能器阵列并可以安装到对象头部上的耳机。该耳机定义耳机平面并且包括一组安装配准元件,这组安装配准元件适于与对象的头部立体定向地协作,以便例如(i)当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,对准换能器阵列与对象头部对应的经颅声学窗口,及(ii)优化利用由所述换能器阵列在这种立体定向协作位置发射出的US波束通过所述经颅声学窗口对目标脑血管进行的声波作用。该安装配准元件适于确定对应换能器阵列基本上沿耳机平面发射US波束的朝向。当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,耳机平面关于(由选定的对象头部的外部颅骨标记定义的)参考平面倾斜。总的来说,安装配准元件包括一个配准元件,

该配准元件配置成当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时接触鼻根、左耳上基点(OBS)、右OBS、耳屏点、下颌骨髁、颧弓、牙槽中点和枕骨突出中的一个。在一种具体的实施例中,选定的外部颅骨标记包括对象头部的左耳上基点(OBS)、右OBS和鼻根。在一个实施例中,安装配准元件包括从耳机的正面横穿耳机平面突出的鼻根配准支架和可滑动安装在所述耳机的内表面上的颞换能器阵列配准支架。这种鼻根配准支架与颞换能器阵列配准支架分别配置成位于对象的鼻根上并且在耳机放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时与OBS接合。在一种具体的实现中,当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,安装配准元件适于确保耳机平面穿过所述左和右OBS。

[0011] 可选地,耳机包括前和后头架构件,配置成在所述构件对应的末端配对,以便例如定义所述耳机的环颅回环。前和后头架构件的相互定位是可拉伸调整的。一个实施例可以附加地包含配置成给至少一个换能器阵列上电的手持便携式遥控单元,及可选地,可操作把该遥控单元连接到耳机的脐带。

[0012] 本发明的实施例附加地提供用于对象头部目标血管的经颅超声血栓溶解的装置,该装置包括一个或多个换能器阵列、定义耳机平面并支撑所述一个或多个换能器阵列的耳机、一个或多个从该耳机向外延伸的支架,其中不同的支架用于关于对象头部的不同外部颅骨标记定位耳机。在一种情况下,当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时,耳机平面穿过左和右OBS。

[0013] 该装置的这些支架中的一个或多个适于与所述颅骨标记立体定向地协作,来定位至少一个换能器阵列,以便优化利用这样定位的至少一个换能器阵列发射的超声波束对目标脑血管进行的声波作用。而且,至少一个支架适于立体定向地对准用于经颅超声血栓溶解的至少一个换能器阵列,并且优化利用US波束通过一个或多个经颅声学窗口对目标脑血管进行的声波作用。在一种具体的实施例中,支架包括从耳机的正面突出的鼻根配准支架和可滑动安装到耳机内表面上的换能器阵列配准支架,而且外部颅骨标记包括对象头部的左耳上基点(OBS)、右OBS和鼻根。耳机包括前和后耳架构件,配置在在所述构件对应的末端配对,以便例如定义所述耳机的环颅回环。

[0014] 本发明的实施例还包括用于提供对象头部的目标脑血管的经颅超声血栓溶解的耳机装置。该耳机装置包含(i)处理器,(ii)非暂态有形计算机可读介质,计算机可读程序代码在这种介质中编码,及(iii)超声设备,具有耳机平面并且包括(关于对象头部的对应外部颅骨标记定义的)安装配准支架与换能器阵列。该耳机装置可以放置到对象头部上,使得安装配准支架与各自对应的外部颅骨标记接触,而且耳机平面放成关于由外部颅骨标记定义的参考平面有一个角度。计算机可读程序代码包括一系列计算机可读的程序步骤,以便实现(a)在耳机平面内使目标脑血管接受声波作用;及(b)定义耳机装置的至少一个换能器阵列的操作方案。在一个实施例中,接受声波作用的步骤包括利用颞换能器阵列和枕部换能器阵列中的至少一个接受声波作用而且,附加地或替代地,定义的步骤包括定义US波束的时间与幅值序列中的至少一个。

[0015] 本发明的实施例进一步提供了利用具有耳机的超声波US设备对对象头部进行经颅超声血栓溶解的方法,该耳机定义耳机平面并且包含换能器阵列和安装配准元件,其中安装配准元件包括一个鼻根配准元件和至少一个颞配准元件。(在一个实施例中,耳机包含一个颞换能器阵列、一个枕部换能器阵列和一个具有预编程的处理器的手持便携式遥控单

元,以便定义颞和枕部换能器阵列中的至少一个的操作方案。)在对象遭受中风的情况下,一个实施例的方法适于对对象脑血管中的凝块进行经颅超声血栓溶解。用于超声血栓溶解的方法包括把耳机定位到对象头部上,使得(i)鼻根配准构件靠在对象的鼻根上,(ii)耳机平面关于由左耳上基点(OBS)、右OBS和鼻根定义的参考平面倾斜,及(iii)耳机平面基本上在左和右OBS与参考平面相交。该方法还包括使由这样倾斜的耳机平面定义的目标脑血管接受声波作用。耳机的定位可以包括在至少一个颞配准构件与一个OBS之间建立接触而且,替代地或附加地,把耳机定位成例如使耳机平面关于所述参考平面倾斜在大约10度到大约15度范围内的一个角度。接受声波作用包括利用换能器阵列发射的US波束使大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)、颈内动脉(ICA)、基底动脉(BAS)及椎动脉(VER)和Willis环中的至少一个接受声波作用的过程。

[0016] 本发明的实施例附加地提供了利用具有耳机和换能器阵列的超声(US)设备对对象头部的目标脑血管进行经颅超声血栓溶解的方法,该耳机定义耳机平面并且包括一组安装配准元件,而换能器阵列包括颞换能器阵列和枕部换能器阵列。该方法包括选择与对象头部关联的这种外部颅骨标记,用于定义所述目标脑血管的位置;并且定义耳机上分别对应于选定的外部颅骨标记的安装配准元件。(安装配准元件的定义包括定义横穿耳机平面突出并且配置成当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时位于对象鼻根的鼻根配准支架,并且定义与颞换能器阵列关联并配置成当耳机被放到对象头部上进行经颅超声血栓溶解时与耳上基点接触的配准构件。)

[0017] 该方法附加地包括在对象头部上定位耳机,以便例如在定义好的安装配准元件与各自对应的外部颅骨标记之间建立接触。该方法还包括激活换能器阵列,基本上沿着耳机平面使目标脑血管接受声波作用,这种激活可选地是利用手持便携式遥控单元(或者无线地,或者通过连接脐带电缆或脐带)启用的。选择外部颅骨标记的过程包括跨对象头部选择定义参考平面的颅骨标记而且,在一种具体的实现中,选择鼻根、左耳上基点(OBS)、右OBS、耳屏点、下颌骨髁、颧弓、牙槽中点和枕骨突出中的至少三个。

[0018] 本发明的实施例进一步给出了利用具有耳机(识别耳机平面并且包括一组关于对象头部的对应外部颅骨标记定义的安装配准元件)和换能器阵列的超声设备对对象头部的目标脑血管进行经颅超声血栓溶解的计算机程序产品,其中耳机配置成可定位到对象头部上,使得安装配准元件与各自对应的外部颅骨标记接触。这种计算机程序产品包括其上有计算机可读程序代码的有形计算机可用介质,该计算机可读程序具有(i)程序代码,用于激活至少一个换能器阵列,以便例如优化基本上在耳机平面中的目标脑血管的声波作用;及(ii)程序代码,用于定义至少一个换能器阵列的操作方案。此外,用于定义操作方案的程序代码可选地包括用于目标脑血管这种声波作用的程序代码,其中峰值稀疏压力不超过300kPa而且热指数不超过对象头部内预定深度生理兼容的热指数。替代地或附加地,用于定义操作方案的程序代码包括适于使至少一个所述换能器阵列以一定的脉冲间隔发射US脉冲的程序代码,该脉冲间隔确定为防止来自所述US脉冲与出射脉冲之间的相长干扰的回声。在一种具体的实施例中,这种脉冲间隔在150毫秒与300毫秒之间。

## 附图说明

[0019] 通过联系附图参考以下具体实施例的详细描述,本发明将得到更完整的理解,其

中：

- [0020] 图1是根据本发明一实施例的US设备的透视图。
- [0021] 图2A和2B是本发明一实施例的耳机部分的侧视图与平面图。
- [0022] 图3是具有头盖骨选定颅骨界标的头部的绘制，所述界标与蝶窦支架(及前床突)具有空间关系，Willis环位于蝶窦支架上。根据本发明的一个实施例，三个这种界标用于立体定向地对准阵列与声学窗口和脑血管。
- [0023] 图4A是形成蝶窦支架的头盖骨和相关脑动脉的展示图。
- [0024] 图4B和4C分别是主要脑动脉和Willis环的高级和侧面图，这可以看作与前和后床突成切线状态并且在从由蝶骨(或者“蝶窦支架”)大翼和小翼形成的支架或突出部分(ledge)凸出，其中蝶骨形成前窝的基部并且位于眼窝管(orbital tract)上面并通常与其共面。
- [0025] 图5A是说明由安装配准标记定义并且，根据本发明的一实施例，用于把耳机定向成使换能器阵列在最优配准中定位并与脑血管对准的三角形基本(或者参考)平面的图。
- [0026] 图5B说明了一实施例的耳机相对于图5A基本配准平面的固定倾斜。
- [0027] 图6是用户身上的耳机的侧视图，示出了安装在其上的本发明的一实施例。
- [0028] 图7A是耳机的内部视图，该耳机具有耳根配准支架和配置成对准换能器阵列与鼻根和蝶窦支架的垫子。
- [0029] 图7B和C是颞换能器阵列子组件的透视图。
- [0030] 图7D是显示颞换能器阵列与换能器阵列外罩的详细结构的剖视图。
- [0031] 图8A绘出了在头盖骨的身体同侧与颞声学窗口协作的颞换能器阵列的展示图。目标中央脑血管的视图与换能器阵列的视图重叠。
- [0032] 图8B是显示从颞换能器阵列指向目标脑血管的超声波束的横截面展示图。
- [0033] 图9A是耳机组件的顶视图，示出了从对应换能器指向目标脑血管的颞和枕部超声波束。
- [0034] 图9B是该设备的一实施例的侧面剖视图，绘出了指向目标脑血管的枕部换能器阵列的超声波束。
- [0035] 图9C是说明供本发明一实施例使用的手持便携式遥控单元的透视图。
- [0036] 图11A和11B是说明本发明一实施例的换能器的脉动操作方案的图表。
- [0037] 图12A是包括十六个US换能器的本发明一实施例操作的元脉冲(metapulse)循环的例子。结合轨迹，该图代表异步超声波脉冲群发射的模式(即，“元脉冲循环”)，其中每个单个的晶体指向不同的解剖目标而且每个循环发射一次。
- [0038] 图12B是元脉冲循环的另一个例子，在这里具有双倍、成对的换能器发射。
- [0039] 图12C是元脉冲声波作用循环的另一个例子，在这里具有三倍的同时换能器发射。
- [0040] 图13把超声波曝光的可听感测量化为调制脉冲群频率的函数。
- [0041] 图14A是说明，对于换能器电压( $V_{p-p}$ )的选定增量，作为深度的函数的峰值稀疏压力( $P_r$ )的图表。
- [0042] 图14B是说明，基于对来自临床试验的数据的分析，根据经验确定的峰值稀疏压力与1CH转换(%)之间关系的图表。
- [0043] 图15A是说明在1MHz厚和薄头盖骨表形对作为深度的函数的峰值稀疏压力的图

表。

- [0044] 图15B是用于颞骨的衰减系数( $A_{TempBONE}$ )对频率的曲线拟合。
- [0045] 图16A和16B是物理模型的透视图,用于对跨时空的换能器(图16A)和与非多骨的子枕部声学窗口并列的换能器(图16B)进行作为深度的函数的衰减剖面分析。
- [0046] 图17是一流程图(390),绘出了本发明装置的自动操作,其中发射电压被调整成检测所使用的每个换能器的声学耦合。
- [0047] 图18A是描述相角对验证声学耦合的使用的图。
- [0048] 图18B是对应于图19耦合验证电路的一实施例的电压输出对相角的图表。
- [0049] 图19示意性地说明了耦合验证电路(400),该电路依赖于具有图18B的输出的电压比较器。
- [0050] 图20A和20B是绘出用于释放内源性一氧化氮的血管舒张的模型的图,其中血液剪(图20A)被来自本发明装置(图20B)的非入侵性超声波代替。

### 具体实施方式

[0051] 根据本发明的优选实施例,公开了配置成用于非入侵性经颅超声波过程的方法与装置,完全没有相关领域目前所采用方法与装置所需的、与对象的头部协作的US设备的成像引导放置。本发明的系统的实施例包括立体定向结构并且适于以预定的可再现实现的朝向在对象头部上定位,这种定位确保对象脑血管的指定元素根据本发明的方法可靠地接受声波作用。

[0052] 贯穿本说明书,对“一个实施例”、“实施例”、“相关实施例”或类似语言的引用都意味着联系所引用的“实施例”描述的特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书,短语“在一个实施例中”、“在实施例中”或类似语言的出现可以但不一定全都指相同的实施例。应当理解,本公开内容没有一部分是要自己并且有可能与附图结合提供对本发明所有特征的完整描述。

[0053] 此外,以下公开内容可以参考对应的附图描述本发明的特征,其中在任何可能的地方,相同的标号都代表相同或相似的元件。在附图中,所绘出的结构元件通常不是按比例的,而且,为了强调和理解,某些部件相对于其他部件放大了。应当理解,没有单个附图要支持对本发明所有特征的完整理解。换句话说,给定的附图通常只描述本发明的一些而且通常不是全部的特征。为了简化给定的附图和讨论,给定的附图和本公开内容包含引用这个附图的描述的相关部分通常不包含特定视图的全部元件或者可以在这个视图中给出的全部特征,而且把讨论指向在这个附图中特写的特定元件。本领域技术人员将认识到,本发明有可能没有特定特征、元素、部件、结构、细节或特性中的一个或多个或者使用其他方法、部件、材料等来实践。因此,尽管本发明的实施例的特定细节可能不一定在描述这个实施例的每个附图中都示出,但是,除非描述的上下文有不同的需要,否则附图中这个细节的存在可以得到暗示。在其他情况下,众所周知的结构、细节、材料或操作在给定的附图中可能没有示出或者具体描述,以避免模糊所讨论的本发明的实施例的各方面。此外,所描述的本发明的单个特征、结构或特性可以在一个或多个进一步的实施例中以任何合适的方式组合。

[0054] 而且,所包括的示意性流程图通常是作为逻辑流程图来阐述的。因此,所绘出的逻辑流的次序与标记的步骤指示所给出的方法的一个实施例。可以预期在功能、逻辑或效果

上与所说明方法的一个或多个步骤或者其部分等效的其他步骤与方法。此外,所采用的格式与符号的提供是为了解释该方法的逻辑步骤而且应当理解为不是限定该方法的范围。尽管在流程图中可以采用各种箭头类型和线条类型,但是它们应当理解为不是限定对应方法的范围。实际上,有些箭头或其他连接符可以用于只指示该方法的逻辑流。例如,箭头可以指示所述方法的列举步骤之间的未规定持续时间的等待或监视周期。在不丧失一般性的情况下,处理步骤或特定方法发生的次序可以或者可以不严格遵守所示出的对应步骤的次序。

[0055] 附到本公开内容的权利要求中记载的本发明是要根据本公开内容作为一个整体来评估。

[0056] 在美国,每年发生大约700,000例中风,而且在多于150,000例这种情况下,中风碰巧是致命的,而在其余的大部分情况下,中风使那些幸存者身体虚弱。很重要的是,集中式的中风临床护理中心目前只能照顾大约3%的中风病例,而且先进的诊断与治疗——缺乏超声血栓溶解过程——之后的死亡率与发病率即使对于最先进的护理整体来说也只改善了20%。

[0057] 如本领域中已知的,用于非侵入性超声血栓溶解的工具还在试验当中,而且还没有导致对中风护理的基本标准的改变或者显著改善对病状的诊断。现有超声血栓溶解设备的使用遭受对象头部目标区域接受声波作用的显著不精确(由于在与对象头部协作过程中这种设备不可重复的和依赖操作人员的定位)和不便携性(由于需要固定的电源)之苦。相应地,对具有改进的功效、非侵入性、非外科手术和安全的中风护理装置的长久需求还没有满足。

[0058] 总的来说,本发明的实施例包括用于经颅声波作用的US超声血栓溶解设备,该设备的形式为定义耳机平面(并且配置成环颅安装)并且包括一组配准结构特征(也称为配准系统)的耳机,所述配准结构特征方便这种US设备的换能器阵列立体定向地(或者换句话说,关于外部参考系)定位。

[0059] 关于外部颅骨标记的配准系统

[0060] 图1、2A和2B提供了本发明的US超声血栓溶解设备的实施例的通用描述。例如,图1是这种超声血栓溶解设备的透视图100。如图所示,实施例100包括定义耳机平面并且配置成与对象的头部协作环颅定位的耳机(headset)或耳机组件101、在口袋大小的外罩中具有电源单元的遥控单元102及操作性并且可选地可分离连接耳机101与遥控器102的电缆或脐带103。(在未示出的相关实施例中,遥控单元102可操作性无线地连接到耳机101。在另一相关实施例中,下述遥控单元的元件与耳机组件101的元件协作或集成到其中。)为遥控单元102提供适当的操作元件,例如像开/关或暂停致动器或按钮107和状态指示条108。耳机101是为延长的佩戴周期设计的并且重量小于500克,整个实施例100的重量小于1kg。实施例100示为包括可重新定位地固定到耳机101内侧的三个换能器阵列(两个颞换能器阵列105a、105b和一个枕部换能器阵列106),但是更一般地包括不同数量的多个换能器阵列。例如,在一种实现中,实施例100在每个颞换能器阵列105a、105b中包含6个换能器并且在枕部阵列106中包含4个换能器。每个换能器阵列105a、105b、106都包含多个压电晶体,每个晶体的直径是大约1cm,这些晶体可选地是单独供电和操作的,通常在大约500kHz到大约3500kHz的范围内,而且,在具体的实施例中,是在大约1MHz和大约2MHz之间。在一种实现

中,耳机组件101的结构外壳和/或支撑元件是由具有低Hounsfield密度的辐射透明塑料材料构成的。这种塑料材料的例子包括聚碳酸酯、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物(ABS)、苯乙烯-丙烯腈、聚苯乙烯、尼龙、聚乙烯、丙烯酸脂,等等。例如,虽然不限于此,但是Bayblend (Bayer MaterialScience,位于德国的Dusseldorf)可以用于本发明耳机的构造。已经由例如Henrikson(在CT evaluation of plastic intraocular foreign bodies中,Am.J.Neuroradiology,8:378-39,1987)描述了各种塑料的CT半透明性。

[0061] 图2A和2B提供了图1耳机组件101的侧视图和顶视图,示出了立体定向配准或定位系统的元件(例如,鼻子和耳朵配准支架),其配置成,当耳机101与对象的头部协作时,对准该实施例的换能器与头盖骨中目标声学窗口和目标脑血管,如以下所讨论的。以上提到的由耳机101定义的耳机平面是沿着耳机101延伸并且沿着所示点虚线与图2A的平面相交的平面230。具体而言,耳机组件101包括弓形前头架构件101a,适于适合对象头部的正面并且具有两个开放末端,这两个末端配置成接纳弓形易弯曲的后头架构件101b的对应末端。如图所示,构件101a和101b配对,因为构件101b的末端插入构件101a的对应末端,以便在配对位置定义耳机101的平面和耳机101要围绕对象头部适合的环颅回环。构件101a和101b的相互定位及耳机101的回环的大小可以通过位于前头架构件101a的主体内的扣紧机构或旋钮119来调整。如图所示,旋钮119位于耳机101的正面(这对应于对象头部的前额),但是一般地可以位于不同的位置。扣紧是通过拉紧后头架构件101b来实现的并且不改变或以别的方式影响利用配准支架的前头构件101a的环颅放置,由此确保关于脑血管的立体定向对准不会被扰乱。耳机101还包括一组配准系统元件(以下具体讨论),其中一个是鼻根配准支架120。支架120安装在头架101内侧前部并支撑鼻垫104,该鼻垫104适于与对象鼻梁上的鼻根协作并且适合靠着它。

[0062] 如所提到的,根据本发明的思想,本发明的US设备的配准系统的结构设计成确保,一旦该设备的实施例与对象的头部协作,该实施例的换能器就在单次移动中可靠地与头盖骨特征以特定的预定的空间关系定位和定向,由此使得换能器可预测地朝最常与中风关联的目标脑动脉发射超声波。这与现有技术的解决方案形成鲜明对比,现有技术需要反复的、涉及操作人员的阵列重定向来获得阵列在对象头部上的最优定位并且因此延迟了声波作用过程的启动。声波作用的一个动脉目标包括,例如,通常称为Willis环(Circle of Willis)的大脑动脉,其脑血管树在大脑循环中产生冗余或侧突。(在这里,Willis环可以互换地被称为脑动脉环(cerebral arterial nexus)。)特别地,如果该环的一部分变得阻塞或变窄(变狭窄)或者供应该环的一根动脉被阻塞或变窄,那么来自其他血管的血液流常常会保持脑灌注足够好,以避免局部缺血的征兆。同时,从统计上来讲,发现许多中风都是与Willis环关联的脑动脉的中风。因此,(i)关于外部颅骨标记定义Willis环的朝向,及(ii)关于相同的外部颅骨标记配置US设备的配准系统以设置依赖于这样定义的朝向的US设备的空间定位,确保了,US设备的换能器明确地、被动地(即,不需要或使用表征这种定位的精度的任何反馈,不管是来自临床医生还是机器的反馈)并且重复地(即,在US设备与对象头部协作的任何时候)定位以进行Willis环和相关脑动脉的声波作用。

[0063] 本发明的实施例的配准系统是由与人的头部关联的外部颅骨标记定义的。这种保存的外部颅骨标记的重复使用消除了让经过培训的临床医生和/或声谱仪调整和重新调整对象头部上的设备的耳机的需求。根据本发明的实施例,用于超声血栓溶解的外部参考系

包括外部骨骼,其中头盖骨参考系是基于头部的一个或多个颅骨标记,例如鼻根、左耳上基点、右耳上基点、耳屏点、下颌骨髁、颧弓、牙槽中点和枕骨突出。在一个实施例中,例如,三角形的参考系用于定义US设备的配准系统。这种三角形的参考系包括至少三个标记,例如鼻根与右(Rt)和左(Lt)耳上基点标记。这种三角形的参考系的选择明确地建立了(i)对象头盖骨中颞与子枕部声学窗口、(ii)由蝶骨的大翼和小翼形成的蝶窦“支架”、(iii)前和后床突、(iv)鞍背和(v)Willis环的相对位置,其中Willis环具有脑动脉环、联合前、中与后大脑动脉的内部颈动脉的分叉及基底动脉与交通脑动脉和椎动脉的结合点。相关领域所选择的到对象头部的常规参考系(例如参考平面)定义成关于垂直平面或水平平面确定US设备的朝向。本发明的系统与方法作为目标的脑血管的元素-例如Willis环-定义了既不垂直也不水平而是关于水平面倾斜的平面。因此,常规定义的声波作用过程或US设备不配置成可再现地以例如Willis环作为目标并进行声波作用,其中US设备的操作是关于常规参考系定义的。相应地,由本发明的实施例定义的参考系凭经验证明比常规的Broca参考平面(也称为“神经眼平面”或NOP)更加可靠,而且比Frankfurt-Virchow平面更优选,该平面与目标解剖结构倾斜而且在其下面。尽管遵循眼窝管的NOP在Willis环稍微下面一点并且与之平行,但是它的使用需要耳屏点之上3.3cm的测量而且对于不熟练的人来说不容易获得。与之形成对比,由本发明的实施例定义的参考系的使用不需要临床人员的任何指导/或准备。如将要进一步讨论的,设备关于预定义参考平面的所需空间朝向是由耳机几何结构的设计预先设定的。

[0064] 为了方便对本发明的实施例与对象头部的空间协作的理解,图3、4A、4B和4C提供了脑血管系统的目部分与外部颅骨标记系统的相互朝向,其中外部颅骨标记系统定义了本发明的实施例的配准系统。特别地,图3是提供具有头部的、与蝶窦支架(由前床突标记,见图4A)具有空间关系的特征性外部颅骨标记的头部的绘制的图,Willis环的主要部分位于该蝶窦支架上。在根据本发明的实施例被选择定义本发明的设备的配准系统的外部颅骨标记之中,有鼻根130、耳上基点或OBS(示出了一个,右OBS131)、耳屏点132、耳道(具有中心耳穴133)、前囟(brema)134,及下颌骨髁、颧弓、牙槽中点、前囟或者枕骨突出(OCP)(未示出)。图4A是颅骨140的透视展开视图,示出了颅顶141、形成在此称为“蝶窦支架”143的解剖特征的骨头(例如,蝶骨的大翼和小翼),及主要脑动脉142、144的一般位置。图4B和4C是主要脑动脉和Willis环144的高级和侧面视图。所示出的是大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)、颈内动脉(ICA)、基底动脉(BAS)和椎动脉(VER)及它们到Willis环(144)的连接。再次参考图4A,Willis环144示为部分位于蝶窦支架143上,其中蝶窦支架143形成重叠眼窝管的前窝的基底并且通常与Alleman平面共同定位。

[0065] 根据本发明的思想,至少三个外部配准标记用于立体定向地对准US设备的实施例的耳机(例如,图1的耳机101)和对应的换能器阵列(例如,图1的阵列105、105b、106)与头盖骨中的声学窗口和目标脑血管。在一种实现中,例如,选定的标记包括鼻根130及左和右OBS。为此,图5A示出了说明包含选定配准标记(鼻根130、左OBS131a和右OBS131b)的参考平面P(图5A中的xz平面,在这里也称为Alleman平面)的图。由标记130、131a、131b定义的等腰三角形T具有连接左和右OBS131a、131b并且被直中线136平分的基线。中线136沿前后方向通过颅顶延伸,大体与图4A的蝶窦支架143正切并且与对象(未示出)的眼窝管平行并稍微在其上面一点,并且定义脑半球。根据本发明的实施例,由三角形T定义的参考Alleman平面

是到最容易中风的脑血管的位置的外部向导。

[0066] 如图5B中所示,例如,在一种实现中,一旦耳机放到对象头部上,US设备的耳机就配置成关于Alleman平面P倾斜(如所示出的,线“耳机倾斜”138,进一步参考图2A,在耳机101的这个位置,这条线基本上与耳机平面230一致)。例如,这种倾斜是通过在鼻根130之上结构性偏移耳机的前头架构件101a例如距离h<sub>1</sub>来实现的。应当认识到,成人眉间高度是大约0.7cm至大约1.6cm。因此,如果结构性偏移距离(高度)h<sub>1</sub>选择成大约2cm,则耳机的前构件101a越过了佩戴者的眉毛。后头带构件101b结构上适于位于枕骨突起的下面,距离h<sub>2</sub>。当这样倾斜时,耳机继续靠在外部配准标记上。倾斜角θ选择成在大约10到大约15度之间,并且优选地是大约12度。图6是图1的实施例100的侧视图,根据参考图3、4A和4B所述的空间关系,该实施例100位于对象的头部600上并且与选定的外部配准标记协作。于是,实施例100的颤换能器阵列105a、105b可以在图5B所示头盖骨的颤声学窗口137之上可滑动地位于头架上。

[0067] 为了启用和实现关于外部颅骨标记的这种所需的倾斜和偏移,本发明的实施例包括具有适当表面的机械支架,其配置成,当该实施例的耳机放到对象头部上时,接合选定的外部标记。图7A、7B、7C和7D提供了对图1的耳机101的部分的说明,其中配准系统的元件配置成启用本发明的US设备关于(参考图3、4A、4B和6讨论过的)配准标记的预定定位。

[0068] 本发明的配准系统的一个元件,鼻根配准支架120,在图7A中的前头架构件101a的背面正视图及图7B至7D的视图中示出。具体而言,配准系统的两个附加元件,横向配准OBS支架,是由包括颤换能器阵列105b的右子组件700的横向配准OBS支架154表示的。横向配准OBS支架154(其形式为听筒(earpiece))包括用于对准颤换能器阵列与图4A所示耳上基点和蝶窦支架143的表面153。子组件600的滑块脚153的尺寸适当地可以插入头架构件101a的右滑轨152中并可滑动且牢牢地适合,由此允许换能器阵列105b前面到对象耳朵的合适定位,从而使得,当完全组装好的耳机101位于对象头部上时,换能器阵列接合图5B的颤声学窗口137。再次参考图5A,这种定位定义了子组件700关于三角形T的中线与底的沿前后方向的调整。(子组件700的对等部分与子组件600类似地配置,包含第二换能器阵列155a,而且经头架101a左侧的第二滑轨与图7A的头架101a协作,在对象头部的另一侧上关于三角形T的中线与底沿前后方向调整。为了简化说明,这个对等的子组件没有示出。)

[0069] 图7D是以透视图显示实施例700的图,其具有通过颤阵列105b的换能器155b、155c的压电晶体的横截面。换能器155a、155b、155c(示为布置在六个单元的阵列中)可选地包含在外罩156a中并且被与滑块脚154协作的基板156b覆盖。外罩包括适于作为耦合层的薄覆盖层157,用于更高效地把换能器155a、155b、155c的声学输出耦合到头盖骨。覆盖层157可以包括聚亚安酯、聚乙烯、硅、橡胶和类似的材料,这些材料相当软而且有顺应性并且其硬度值位于换能器的硬度与头盖骨的硬度之间。替代地或附加地,覆盖层157可以包括本领域中已知的耦合剂凝胶。再次参考图6,当具有前头架构件101a的耳机在其内表面携带子组件700而且其对等部分放在对象头部上时,子组件700及其对等部分通常与颤弓的上边界对准并在其上,使得对应的换能器155a、155b、155c与头部接触并通过薄覆盖层157声学耦合到图5B的颤声学窗口137。颤声学窗口137是由头盖骨中具有与头盖骨另一部分中骨头相比而言比较薄的骨头的一部分的位置定义的。

[0070] 图8A绘出了(颤换能器阵列105a、105b的)颤换能器阵列105,它适于与头盖骨身体

同侧上的颤声学窗口接口,如从换能器阵列与中央脑血管的叠加视图看到的(可以看到的是BAS与Willis环144)。还示出了锚定在OCP下面的枕部换能器阵列106。具有斜面垫104的鼻根配准上升器或支架120'、固定在OCP下面的后头架构件101b及拉伸旋钮119的操作方便耳机101关于选定颅骨标记的唯一且明确定义的解剖位置的稳定。通过让耳机101以这种方式定向,头部可以向前弯,以打开枕部声学窗口,而不丧失右(Rt)和左(Lt)颤换能器阵列105a、105b的立体定向定位。图8B是绘出由Rt颤换能器阵列105b发射的非聚焦超声波束(示意性地示为160a、160b)关于目标脑血管的内部解剖结构的朝向的透视说明。声学波束传播通过颤声学窗口137(在图5B中示出)并且在161上通过主要(nexii)脑血管,包括MCA、ACA、1CA和Willis环144。在一种实现中,Rt和Lt颤换能器阵列105a、105b配置成交替地发射超声波,以基本上均等地辐射/声波作用大脑的半球。

[0071] 图9A、9B提供了本发明的实施例与目标脑血管之间通过使用选定外部颅骨标记的机械配准的一种实现的附加说明。例如,图9A绘出了利用经上述配准系统并且利用从两个方向161、163发射到目标中央脑血管161的颤和枕部非聚焦超声波束160、162的立体定向定位与对象头部(未示出)协作的耳机组件的顶视图。在这个实施例中,枕部换能器阵列106示为包含四个枕部换能器166。图9B是“穿透”侧视图,示出了枕部换能器阵列106的超声波束162a、162b如何指向内部脑血管。当利用本发明的实施例的立体配准系统合适地成角度并定位时,如以上所讨论的,枕部阵列中的换能器朝着基底和椎动脉及Willis环144的颈内动脉和前/后交通动脉的结合点定向。

[0072] 本发明的实施例的辅助元件与操作特性的例子

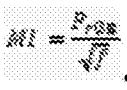
[0073] 在一个实施例中,并且进一步参考图1、2B、7A-7D,例如,换能器组件(105a、105b、106)配置成可以从头架构件101a分离。在这种实施例中,换能器阵列可以作为具有预安装有“即开即用”凝胶耦合剂垫的一次性模块出售。换能器模块可选地具有插到安装插座(头架构件101a围绕滑块154的一部分)中的母插座中的配线端子,由此使本发明的实施例利用集成的看门狗电路在开始声波作用过程之前执行功能性自我检查。可选地,该装置还可以通过例如使用本描述中随后描述的相位比较器电路系统在启动循环元脉冲发射之前执行自我检查来验证声学耦合。

[0074] 本发明的实施例优选地采用非聚焦换能器,即,产生在传播时发散并且声波作用更宽的目标区域的波束的换能器。对于非聚焦换能器,近场长度、波束扩散角和波束直径可以计算为 $L=D^2f_c/4c$ ,其中L是近场长度,D是元件的直径或孔径,f<sub>c</sub>是频率,而c是介质中的声速。

[0075] 图9c是说明具有外罩112和盖子111的图1的手持便携式遥控单元102的透视图。如图所示,遥控单元102包括具有微控制器115的印刷电路板116,该微控制器预先编程为启用US设备的操作,并且,可选地,获得并存储与对象头部的这种操作和/或声波作用相关联的数据。例如,遥控单元102可选地包含用于收集数据并用于向处理器115生成反馈的传感器(未示出),以便调整US设备的至少一些操作参数(例如,输出能量、换能器发射序列或脉冲间隔)。遥控单元102还包括适当的电子电路系统(未示出),该电路系统包括有形的计算机可读存储介质。该电子电路系统配置成至少启用换能器的操作,并且,可选地,获得与这种操作相关联的数据。安装在盖子111上的是电池组电源113(例如,三节AAA电池114)。还示出了开-关/暂停开关107及至少一个状态指示器108,例如基于LED的指示器(或者,替代地,另

一种适当的状态指示器,例如蜂鸣器或液晶显示器)。印刷电路板116具有到结点117的导线,形成通过脐带103路由到图1的耳机100的电源和数据总线。电源113可以配备多个商业可用的小型电池,在大约1.5至大约4VDC的工作电压,更优选地是大约3.5±1VDC,但可选地可以在大约9-12VDC,这种电池可以输送大约200mAmp-hr,如果需要的话也可以是400mAmp-hr,而无需充电高达大约12个小时。因此,电池组将具有0.6至15瓦特-小时的容量并且优选地具有小于250克的重量,更优选地小于大约100克,而且最优选地是小于大约50克。电池一般地说可以是充电电池、可插入电池、锂离子电池、锂离子聚合物电池、锂离子磷酸盐电池、锂-硫电池、锂-钛酸盐电池、镍-锌电池、镍-铁电池、NiCd电池、NiMH电池、碱性电池、9V电池、手机电池或者至少一节AA或AAA电池(如图所示,114),等等。优选地,电源是可充电的和/或可替换的,而且,在可充电的情况下,可选地包括具有“燃油压力表”的控制电路,例如可以从Benchmark获得的用于给电池组充电的那种(BQ2040)。手机电池一般是大约3.7V而且可以输送大约1Amp-hr或者大约20至40mAmp-hr/gm或更多的功率系数。例如,以400mAmp-hr的最大功率吸取以连续模式运行2小时并且随后在200mAmp-hr以间歇模式运行10小时的本发明的装置将需要大约2.8Amp-hr容量的电池组。具有200mAmp-hr最大功率吸取的装置对于超过2小时循环的操作将只需要400mAmp-hr,而且因此可以利用提供大约4V的串联的三节AAA电池操作。作为例子,如果需要的话,可以安装新电池,而且电池组的总重量是50克或者更少。有利地,这允许便携式的、可扩展的操作,例如流动性的经颅超声波。

[0076] 在一个实施例中,US换能器以脉冲发射超声波,脉冲可选地分组到脉冲群中,该脉冲群又可以利用处理器115按时间和/或空间位置调制。凭经验确定,换能器的操作的这种调制降低了声波作用强度和从电源的功率吸取,同时提高了US设备的实施例的操作效率。存储在与US设备关联的有形(和,可选地,计算机可读)存储器单元中的、用于每个换能器晶体的效率或额定因子可以在声波作用过程的启动过程被微控制器115访问并且用于与另一个晶体的操作独立地改变施加到耳机的每个晶体的电压,从而补偿换能器阵列的制造过程中的变化。这实现了超声波治疗的耳机内变化性的有利减少。

[0077] 频率、脉冲重复模式和脉冲元循环(metacycle)速率是根据本发明的实施例的US设备的功效与安全性的因素。因此,换能器的操作方案与对应的构图波形可以利用预先编程的处理器115来改变。为本发明的设备的操作所选的主频在大约0.5至大约3.5MHz的范围内。随着工作频率增加,接受声波作用的组织的机械指数(M1)减小,但是接受声波作用的组织的热指数(T1)相反地增加。(M1是组织中非热生物效应的可能性的指示,而且定义为峰值稀疏压力或者处于负幅值的降级的峰值压力除以超声波频率的平方根,。)

随着M1增加,组织内生物效应的可能性增加。调节限制通常允许高达1.9的机械指数用于除眼科之外的大多数组织。在低声学功率,声学响应通常是线性的。T1是随着组织吸收超声波而计算出的温度增加的估计,是由总声学能量与升高组织温度1°C所需的声学功率之比来确定的。有些设备进一步根据接受声波作用的组织把T1再细分:用于软均质组织的软组织热指数T1S、用于在表面或者其附近的骨头的头盖骨热指数T1C及在波束穿透软组织之后的骨头的骨热指数T1B。更一般地说,接受声波作用的组织的温度随着增加的强度和增加的频率而增加。)从大约0.8或0.9MHz至大约3.0MHz的工作率范围是优选的。更优选地是大约0.8MHz和大约1.2MHz的频率。在操作中,脉冲宽度、强度与脉冲重复频率被选择成例如不超过大约

720mW/cm<sup>2</sup>的集成的I<sub>spta.3</sub>限制。(常规上说,空间-峰值颤平均强度,或者说I<sub>spta</sub>,代表声学场中强度处于最大值的点的颤平均强度的值。例如,I<sub>spta.0</sub>是这样计算的,

$$I_{spta.0} = (0.774 \cdot \int_{0}^{PD} P_r(t) dt) / PD$$

其中PD是脉冲持续时间,Pr是峰值稀疏压力,定义为穿透组织

的声压的半幅值的绝对值。)声学压力和/或强度的控制是通过调整施加到给定换能器的压力(V<sub>p-p</sub>)来实现的。

[0078] 在定义根据本发明的实施例的US设备的换能器的操作方案时,遥控单元102的处理器115可选地预先编程为造成US以各种脉冲形式(包括具有循环元脉冲重复频率(或MCRF)的元脉冲)和占空比的发射,以便限制功耗并允许通过无源器件的热耗散,例如来自耳机和换能器外表面的传导性与对流性冷却,并且配置成不使佩戴者的冷却能力过载。MCRF是完整的脉冲循环从耳机的多个换能器发射的频率,使得每个换能器以预定的序列独立地发射超声波并且与其他换能器隔离。消除有源冷却的需求大大减小了装置的整体功率吸取而且是本领域的一个进步。例如,图11A说明了典型的US脉冲340,由处于主频f<sub>c</sub>的正弦声波339构成。每个脉冲340包括大约12个声波。在2MHz的主频,例如,这种类型的脉冲具有大约6微秒的脉冲宽度。虽然不限于此,但是,作为一个例子,一连串脉冲340可以由本发明的US设备的换能器发射,具有大约6KHz的脉冲重复频率或PRF,这对应于167微秒的脉冲间隔PI和大约3.6%的占空比。占空比可以从0.1-10%变化,更优选地是3-5%,而最优选地是大约3.5±0.5%。在其他实施例中,还可以使用脉冲幅值调制或者脉冲频率调制。PI值选择成使得来自阵列的换能器的连续脉冲或脉冲串之间的时间通常不短于脉冲的飞行时间,包括从头盖骨的对侧壁返回的回声。在一个实施例中,脉冲强度使得返回的回声通常在发射下一个脉冲之前耗散掉。这可以对应于大约167微秒的脉冲间隔。因此,脉冲间隔在150至300微秒的范围内,更优选地是170至250微秒。以这种方式,脉冲间隔配置成防止回声持续地干扰出射脉冲并增加超过大约300KPa可接受限制的局部稀疏压力。这种配置协同地实现了低功耗并且在需要便携性的时候允许延长的操作。

[0079] 图11B未按比例地说明了一对脉冲群341a、341b,每个脉冲群都包括多个脉冲。为了说明,100至300个脉冲可以分组到从单个换能器发射的单个脉冲群中。连续发射的脉冲群的重复循环构成“元脉冲”342。在一个实施例中,特定换能器对或三联体的同时发射可以在不增加幅值的情况下使用。

[0080] 由本发明的实施例发射的US的整体模式或波形可选地包括从脉冲群的子模式形成的空间分布且时间调制的元脉冲的循环模式并且构成一种方案。转向图12A,例如,示出了US设备的实施例的另一种操作方案,这次是由具有大约例如2Hz的MCRF的元脉冲344定义的。沿着左边缘,单个的轨迹用对每个阵列的特定换能器的命名标记,例如,“RT1”是右边的颤#1换能器,“OC1”是枕部#1换能器,等等。该图代表耳机的一个完整发射序列,一个循环“元脉冲”344,该元脉冲是重复发射的。在单个元脉冲期间,从十六个换能器中的每一个发射一个脉冲群。因此,时间线可以看作交错的年表,其中第一个换能器发射第一个脉冲群343a、第二个换能器发射第二个脉冲群,等等,直到最后一个换能器发射最后一个脉冲群343n,结束脉冲群循环。相应地,通过适当地定义一个序列,所形成的脉冲群冲击目标解剖结构,就像“声学轻推”一样,每个声学扰动都从与元脉冲循环不同的方向的某个地方到达,根据所述序列,来自不同换能器阵列的换能器被开动。100个脉冲的6KHz脉冲群具有大约17

毫秒的持续时间,而且可以被称为刺激流化的“轻推”。(流化或微流化是本领域中用于指示超声波对接受声波作用的液体的行为的影响的术语,包括利用低强度超声波对酶纤溶的增加、绑定到纤维蛋白并进入血栓的纤溶酶原激活物的增加。声学流化和微流化还提升间质流和血液流,如美国专利3,961,140中所描述的。)因此,循环重复的元脉冲是由多个“轻推”组成的“超级轻推”,每个轻推是一个脉冲群。因此,图12A说明了来自十六个晶体的一个阵列的脉冲群发射的有构图循环发射或“元脉冲”,其中每个晶体发射的发射唯一地指向并且每个循环发射一次。可以说,声波作用方式是循环重复的元脉冲,包括时间调制且空间分布的脉冲群的一个或多个模式,每个脉冲群包括多个超声波脉冲。因此,声波作用可以特征化为循环且立体时空调制的声波作用。尽管对于特征化本发明没有限制,但是每次一个地发射16毫秒脉冲群、具有16个换能器的耳机将顺序地大约每半秒钟循环一次。当然,为了构成时间调制且空间分布的声学束的具体模式所采用的换能器操作的其他置换和/或序列也在本发明的范围之内。

[0081] 总的来说,编程的声波作用的构图波形包括脉冲群,每个所述脉冲都具有大约0.2至10微秒的脉冲持续时间(在某些实施例中,更优选地是大约1至8微秒,而且在相关实施例中,最优选地是大约6微秒),在每个群中有2至300个脉冲的脉冲群中(在某些实施例中,更优选地是每个群大约100至大约300个脉冲),所述脉冲群具有大约3KHz至大约10KHz的脉冲重复频率(在相关实施例中,更优选地是大约4KHz至大约8KHz,而且最优选地是大约6KHz),幅值是当作大约0.3至大约1.0MPa或者更多的未衰减峰值稀疏压力 $P_{r0}$ 并且在0.5至3.5MHz的超声波频率(而且,在有些实施例中,更优选地是大约0.8或0.9至大约3.0MHz,而且最优选地是大约1MHz,或者大约1.2MHz,或者大约2.0MHz)测量的。脉冲群还可以从多个独立发射的换能器引导(vector),由此导致构图波形的空间调制或分布。

[0082] 本发明的一种装置具有存储在有形计算机可读非暂态介质上的程序指令(参考图9C的处理器115讨论过了),所述程序指令编码成用于自治地驱动多个超声波换能器发射循环重复的元脉冲,该元脉冲包括空间和时间调制的超声波脉冲群的波模式,具有主频 $f_c$ 和配置成实现不超过300KPa的 $P_{rAzsp}$ 的幅值,而且脉冲群具有对应于每个换能器1-10%,优选地是2-6%且更优选地是大约3至5%占空比的脉冲重复频率,元脉冲具有0.25至10Hz的元脉冲循环重复频率,直到接收到停止指令;由此为延长的便携式操作实现低功耗,独立于操作人员的控制并且不需要辅助的冷却器件。

[0083] 在优选实施例中,单个的换能器可以是直径大约1cm或者更小而且隔开(不像常规的相控阵列换能器组件),以便允许发射之间的热耗散。换能器晶体不成对发射而且所发射的波束不会聚,而是在遥控器单元的自治控制下串行地单独发射,其中遥控器单元包括时钟、脉冲发生器、用于换能器启动的逻辑电路,而且可选地可以控制单个换能器输出的幅值,作为对衰减或换能器之间变化性的补偿。已经证明,这种多个微型换能器的方法是安全的、认识到驻波与发热的危险,并且发现对于超声血栓溶解惊人地有效。虽然不受理论的限制,但是认为该设备响应从多个方向指向目标解剖结构的调制脉动超声波模式而通过由声波作用引起的流体流化刺激 $r-tPA$ 的扩散,其中第一换能器利用脉冲群或“声学轻推”发射,然后第二换能器被激活,并且,在每个脉冲群的每个脉冲之间,允许所发射的超声波波束强度减弱。在典型的应用中考虑10-15cm的颞-颞或枕部-前额波束路径,脉冲间隔将是大约150至300微秒,如在前面部分中更具体地描述过的。

[0084] 定义一实施例的换能器的预先编程的操作方案的其他脉冲与元脉冲序列也在本发明的范围之内。例如,图12B说明了一个元脉冲序列346,其中示出了两个元脉冲(重复双联体模式,从左到右)。每个元脉冲包括由各个换能器对同时发射的脉冲群。为同时发射选择的双联体对通常是对侧的对,从而最小化在波束遇到的地方峰值压力的幅值增加的可能性。研究显示,对侧的波束可以配置成重叠,使得波束强度的相长增加在4至7cm的目标深度是有益的(对于每个半球)而且在任何深度都不超过安全限制。在这种情况下,对侧的双联体脉冲同时发射,但是对侧的双联体对之间的脉冲间隔是大约150至300微秒。对侧的双联体脉冲在较高的频率特别有用,例如在2MHz,在那里脉冲衰减更快。图12B的例子示出了32个发射的脉冲群(345a-345n),但是一般来说脉冲群的个数可以不同。图12C描述了包括三联体和双联体的元脉冲序列348,其中示出了三个元脉冲(重复模式,从左到右)。每个双联体或三联体都分别包括由两个或三个换能器同时发射的脉冲群。同样,这些选择成使得最小化累加效应,但是在深度方面最有益。通过一次发射三个换能器,幅值不会升高到超过波束重叠的安全水平,其中三个换能器中的单个换能器是选自右颞、左颞和枕部阵列。图12C的例子示出了由换能器发射的总共48个脉冲群。

[0085] 在特定实施例中,本发明的装置配置成通过在立体时空元脉冲中发射超声波来操作,每个元脉冲包括一连串脉冲群,这些脉冲群是以例如以下模式发射的,a)从多个换能器顺序发射的一连串脉冲群,其中,在任何给定的时刻,都只有单个换能器根据编程的次序被启动;b)从选自多个换能器的换能器对发射一连串脉冲群,其中,在任何给定的时刻,都只有一对换能器根据编程的次序被启动;c)从选自多个换能器的换能器三联体发射一连串脉冲群,其中,在任何给定的时刻,都只有一个换能器三联体根据编程的次序被启动;d)通过顺序启动换能器形成的一连串脉冲群,该序列包括单个、双联体或三联体换能器启动的任意组合;或e)在载波上发射的一连串脉冲群,该载波具有大约5至10KHz的子超声波频率,而且最优先地是大约6KHz。

[0086] 根据临床医生的判断,个别阵列或换能器可以比其他的更频繁地启动,例如,当期望相对于脑血管的枕部方面优先地对特定的大脑半球或前额进行声波作用时。在其他情况下,选择特定的换能器比其他换能器更频繁地发射,以便优化特定方向的声学流化,例如通过在Willis环中循环地交替发射向前指的Lt颞换能器和向后指的Rt颞换能器,然后颠倒方向,交替发射向后指的Lt颞换能器和向前指的Rt颞换能器,从而产生刺激定向的声学流化与流的顺时针和逆时针压力梯度。感兴趣的还有往复的压力脉冲,例如在位于颞阵列中对侧的匹配换能器之间交替脉冲群,或者从颞与枕部阵列的身体同侧换能器交替的正交定向脉冲。

[0087] 通过一次只发射几个换能器,并且通过以1至10%范围内的占空比发射个别换能器(如由脉冲重复频率确定的),避免了辅助冷却的需求,其中占空比更优先地是大约3至6%范围,而且在一个实施例中是利用大约3.6%的占空比。由于较长占空比导致的TI和发热效应得到了限制。这种方法允许使用更高的频率,这会是有利的,因为机械指数(MI)更容易被限制。还产生了较低的功耗;而不损失功效。该装置一般是无源地空气冷却的,避免了风扇、循环冷却剂等的功耗。

[0088] 必需的脉冲间隔可以利用大约4至10KHz的脉冲重复频率实现,更优先地是大约5至8KHz,而且最优先地是大约6KHz。幸运的是,这个PRF比更低的频率更加生理兼容,因为已

经观察到用户可以察觉到2-4KHz范围的脉动的声波作用,特别地是作为不舒服的声音被察觉到;这有一种自相矛盾的感觉,通过一种生物解调,这种脉动的声波作用按照定义是听不见的超声波脉冲。0.5至3.5MHz的主频远远高于人类听觉范围,但是在以2-4KHz脉动时可以被“解调”。

[0089] 图13把可听到的超声波暴露感测的阈值量化为调制的脉冲群频率的函数。需要更大的幅值来引起超出范围0.2至4KHz的感觉。以大于4KHz的频率的脉冲重复是用户不太可能察觉到的。2KHz至3KHz范围内的频率是最能察觉到的。凭经验确定,5KHz或6KHzPRF的选择对于让大多数个人感知是最适当的而且,在大约3至6%的占空比,不会造成过热或感光过度的显著危险,如由TI和I<sub>sppa.3</sub>所测量到的。在大于10KHz的PRF,连续波模式的空间重叠可以与驻波关联,因此已经证明大约4KHz至大约10KHz的PRF包含一个窄的舒适范围,在这个范围内,对象的安全不会被危及。

[0090] 声波作用的幅值直接与峰值稀疏压力有关,而且该电路系统配置成在深度z<sub>sp</sub>输送不多于300KPa。对于选定的换能器压力(V<sub>p-p</sub>)的增量,从30至80V<sub>p-p</sub>,图14A示出了作为深度的函数的峰值稀疏压力。如在这里从来自临床试验的数据的回顾性分析所确定的,图14B绘出了峰值稀疏压力(KPa)与颅内溶血(ICH)转换(%)之间的关系。当与最大峰值稀疏压力360关联时,对于图14B中所示高于未处理过的基线(361)的ICH的增加,相信局部的声学颅内压力至少部分地是可靠的。在换能器正面施加的声学压力与头盖骨内一个深度结果产生的声学压力之间的关系依赖于对衰减的复杂分析。可以看到,300KPa代表一个阈值,在这个阈值,声波作用幅值的增加与ICH转换中的增加相关联,这是一个先前没有认识到的技术问题。基于这种分析,设备的一个具体实施例配置成操作成例如在被评估的目标组织不超过P<sub>r</sub>≤300KPa阈值。巧合的是,这种配置在较低的功率操作较长的时间周期,而且在这里发现改进了治疗结果,是本领域的一个技术进步。

[0091] 在证明衰减的角色的第一个例子中,图15A是在1MHz作为深度的函数的峰值稀疏压力363的图表,说明了厚和薄头盖骨表型的影响。还示出了用于未衰减的发射362的曲线。图15B是用于颞骨的衰减系数(A<sub>TempBONE</sub>)对频率的曲线拟合。衰减系数α以单位dB/mm-MHz给出。

[0092] 对位于颞声学窗口的换能器(图16A)和与枕部声学窗口并列的换能器(图16B),图16A和16B作为深度的函数给出了用于分析衰减剖面的物理模型,其中一层脂肪组织通常盖在肌肉上,脊骨覆盖在寰椎和枕骨大孔上面。首先用象形文字符号示出衰减计算的概述。对位于颞声学窗口的换能器(图16A)和与枕骨声学窗口并列的换能器(图16B),透视图代表作为深度的函数分析衰减剖面的物理模型,其中一层脂肪组织通常盖在肌肉上,脊骨覆盖在寰椎和枕骨大孔上面。

[0093] 相关的数学描述

[0094] 开发颞界面模型(对应于图16A)的数学描述需要关于各种组织类型中声速和衰减的信息。特定于组织的衰减常数可以从为所测量厚度作为一个因子的文献值近似得出,然后,组合的衰减剖面可以作为深度的函数计算得到,其中P<sub>r</sub>跨颞声学窗口的衰减如下给出:

[0095]

$$P_r(z) = \frac{P_{r0}}{e^{\alpha z}}$$

(1)

[0096] 其中 $P_r(z)$ 是以厘米为单位的深度(z)的函数的、衰减的( $P_{rAz}$ )与未衰减的( $P_{rUz}$ )超声波压力之比。衰减参数可以从下式确定:

[0097]  $A_{TOTAL} = A_{SKIN} + A_{BONE} + A_{REFLECTION} + A_{BRAIN}$  (2)

[0098] 而且  $A_{TOTAL} = 20 \cdot \log_{10} \frac{P_{rAz}}{P_{rUz}}$  (3)

[0099] 产生  $P_{rAz} = P_{rUz} \cdot 10^{\frac{A_{TOTAL}}{20}}$  (4)

[0100] 其中 $P_{rAz}$ 是在波束路径上深度z处衰减的峰值稀疏压力,而 $P_{rUz}$ 是深度z处未衰减的峰值稀疏压力; $A_{SKIN}$ 是在外部皮肤与组织中的声学衰减; $A_{BONE}$ 是通过头盖骨的声学衰减; $A_{REFLECTION}$ 是等效于在头盖骨与大脑的内表面之间界面处反射损耗的衰减,额定是3.02dB; $A_{BRAIN}$ 是大脑中的声学衰减,一般是大约0.06dB/mm-MHz的常数;z是深度,超声波束波阵面行进的距离; $t_{SKIN}$ 是外部皮肤与组织层的厚度; $t_{SKULL}$ 是换能器附近的颅骨的厚度;而 $f_c$ 是中心频率(MHz)。

[0101] 现在单独考虑每个成分。为了参考,取自通用文献的以下衰减系数在表1中列出:

[0102]

组织类型	$\alpha_{TT}(\text{dB/mm-MHz})$
皮肤	<b>0.18</b>
脂肪	<b>0.04</b>
肌肉	<b>0.09</b>
子枕部脑组织	<b>0.09</b>

[0103]

颞脑组织	<b>0.08</b>
------	-------------

[0104] 表1

[0105] 由皮肤引起的衰减一般很小而且可以忽略,但是由下式给出:

[0106]

$A_{SKIN} = \alpha (D_{SKIN} \cdot f_c) \cdot t_{SKIN}$  (5)

[0107] 比较来看,骨衰减比较显著而且依赖于在换能器波束路径中骨头的厚度、频率而且通过生理数据的非线性曲线你和最佳地进行描述。用于颞骨的衰减( $A_{TEMPBONE}$ )是通过可用数据的抛物线曲线拟合(图15B)导出的而且数学描述为:

[0108]

$A_{TEMPBONE} = (-0.190 \cdot f_c^2 + 3.257 \cdot f_c - 1.51) \cdot t_{TEMPBONE}$  (6)

[0109] 利用等式(6)获得的对数据的回归拟合( $R^2$ )是0.875。大脑衰减由下式给出:

[0110]  $A_{BRAEM} = \alpha_{BRAEM} \cdot \varepsilon_{BRAIM}$  (7)

[0111] 在头盖骨/大脑界面处的反射衰减是颞骨与底层大脑组织之间声学阻抗的相对差的函数而且基本上是常数:  $A_{REFLECTION} = 3.02 \text{ dB}$ 。通过知道骨层厚度并且具有用于常数项的参考值,很容易确定单位为分贝的总的衰减加反射( $K_{SKULL}$ )。对皮肤可以进行相似的测量与计算。在大多数情况下,与颅骨起的更大作用相比,与外部皮肤层关联的衰减是可以忽略的,因此等式3进一步简化成:

[0112]

$$P_{rAz} = P_{rUz} \cdot \varepsilon_{BRAIM} \cdot 10^{\frac{A_{BRAEM} + K_{SKULL}}{20}} \quad (8)$$

[0113] 其中  $P_{rAz}$  是组织衰减之后在深度  $z$  计算出的压力而  $P_{rUz}$  是像在水槽中测量到的深度  $z$  的实测稀疏压力。当给定头盖骨的厚度时,等式(8)很容易通过计算机求解,例如具有机载数学功能的微控制器,并且允许设备基于通过例如CT扫描作为深度的函数对头盖骨层厚度的测量预测  $P_{rAz_{sp}}$ (在  $z_{sp}$  的峰值稀疏压力)。

[0114] 现在转向图16B,对位于子枕部声学窗口的换能器,描述了对作为深度的函数的衰减剖面进行分析的物理模型。图16B绘出了让超声波能量进入脊柱与枕骨大孔之间的颅顶的子枕部发送路径。对应于子枕部声学窗口的生理结构与通常缺少骨层的颞声学窗口的生理结构不同。而且,与US通过子枕部声学窗口的传播关联的US的衰减基本上小于对应于颞声学窗口的衰减。假定波发送的基本模式是横向的,即,与所发射的波关联的波阵面基本上与对应换能器的发射面平行。当超声波压力波从换能器传播到颅骨最大暴露的点时,用于沿子枕部路径的衰减的整体模型可以通过评估跨四个主要层的发送特性来近似得出,这四个层中每一层都具有组织衰减系数(如图16B中所示的皮肤、脂肪、肌肉和大脑组织)。

[0115] 衰减参数可以从下式求解:

[0116]  $A_{TOTAL} = A_{SKIN} + A_{FAT} + A_{MUSCLE} + A_{BRAIN} = 20 \cdot \log_{10} \frac{P_{rAz}}{P_{rUz}}$  (9)

[0117] 相应地,

[0118]  $P_{rAz} = P_{rUz} \cdot 10^{\frac{A_{TOTAL}}{20}}$  (10)

[0119] 其中  $P_{rAz}$  是波束路径上深度  $z$  处衰减的峰值稀疏压力;  $P_{rUz}$  是深度  $z$  处未衰减的峰值稀疏压力;  $A_{SKIN}$  是外部皮肤中的声学衰减;  $A_{FAT}$  是通过骨头的声学衰减;  $A_{MUSCLE}$  是通过脂肪层的衰减;  $A_{BRAIN}$  是大脑中的声学衰减,一般是大约  $0.06 \text{ dB/mm-MHz}$  的常数;  $z$  是深度,超声波束波阵面行进的距离;  $t_{SKIN}$  是外部皮肤层的厚度;  $t_{FAT}$  是脂肪层的厚度;  $t_{MUSCLE}$  是肌肉层的厚度; 而  $f_c$  是中心频率(MHz)。

[0120] 现在单独考虑每个成分。衰减系数( $\alpha$ )前面在表1当中已经概述过了。皮肤衰减一般很小,但是由下式给出:

[0121]  $A_{SKIN} = \alpha (D_{SKIN} \cdot f_c) \cdot t_{SKIN}$  (11)

[0122] 其中厚度是大约  $1 \text{ mm}$ 。脂肪衰减由下式给出:

[0123]  $A_{\text{fat}} = \alpha(\Delta_{\text{fat}} \cdot f_s) \cdot t_{\text{fat}}$

(12)

[0124] 基于经历过的TCD超声检查的经验观察,脖子后面的总组织厚度将在大约2cm与大约5cm之间变化,其中大约1cm是肌肉。因此,脂肪层可以在大约1cm与大约4cm之间变化。

[0125] 肌肉组织衰减由下式给出:

[0126]  $A_{\text{muscle}} = \alpha(\Delta_{\text{muscle}} \cdot f_s) \cdot t_{\text{muscle}}$

(13)

[0127] 对于大多数应用,额定的肌肉厚度取10mm。

[0128] 大脑衰减由下式给出:

[0129]  $A_{\text{BRAIN}} = \alpha_{\text{BRAIN}} \cdot \epsilon_{\text{BRAIN}}$  (14)

[0130] 因为脂肪层的很大变化性和依赖于换能器选择的最大压力点( $z_{\text{sp}}$ )的变化性,有可能最大峰值负压力的实际点可以在与大脑相邻的层中而不是在大脑本身当中。

[0131] 如果与对象头盖骨关联的脂肪层是1cm厚,那么最大峰值负压力点当然将在大脑内。从数学上来讲,如果 $z_{\text{sp}}=3\text{cm}$ ,而且上面覆盖的组织层是2.1cm厚( $=0.1\text{cm}+1\text{cm}+1\text{cm}$ )(皮肤+脂肪+肌肉),则 $P_{\text{rAmax}}$ 在进入大脑组织0.9cm处。 $P_{\text{rAmax}}$ 是组织中最大声学幅值的点。除非 $P_{\text{rAmax}}$ 位于连接性组织层中,否则衰减的计算是直接的。

[0132] 但是,如果 $z_{\text{sp}}$ 在脂肪或肌肉层内,则估计改变。在这种情况下,有必要考虑跨皮肤、脂肪与肌肉的总的衰减,然后在肌肉-大脑组织界面处估计峰值负压力。这将是大脑组织中估计出的最大峰值负压力( $P_{\text{rAmax}}$ )。

[0133] 对于大多数超声波系统,保守地假定峰值负压力每厘米减小大约0.5%。因此,可以从下式估计大脑组织内的最大峰值负压力(在考虑其他衰减值之前)(对于 $z_{\text{sp}} \leq t_{\text{SKIN}} + t_{\text{FAT}} + t_{\text{MUSCLE}}$ ):

[0134]  $P_{\text{r(Amax)}} = P_{\text{rI}}(U_{\text{SISP}}) \cdot (-0.05(t_{\text{SRLN}} + t_{\text{FAT}} + t_{\text{MUSCLR}}) + (0.05z_{\text{sp}}) + 1)$  (15)

[0135] 而对于 $z_{\text{sp}} > t_{\text{SKIN}} + t_{\text{FAT}} + t_{\text{MUSCLE}}$

[0136]  $P_{\text{r(Amsx)}} = P_{\text{rI}}(U_{\text{SISP}})$  (16)

[0137] 这些考虑与计算在为本发明的耳机选择操作条件时是有用的。

[0138] 附加配置

[0139] 图17是用于装置390的自动操作的流程图或逻辑图,其中在装置操作之前或期间测试并验证换能器的耦合。在步骤391把耳机附连到头盖骨之后,通常是利用换能器上的凝胶附连,在步骤392给装置上电并且执行启动自我诊断。然后,在步骤393,装置的处理器为每个换能器确定与头部的物理耦合是否足以有效的声音发送。如果所有系统都运行(GO)而且声学耦合得到验证,该装置就在步骤394开始一个声波作用元脉冲循环,并且继续这个循环,直到在步骤395断电,或者持续编程预设的持续时间。如果期望的话,这个循环可以重复,如在396可以看到的。

[0140] 图18A和18B描述了相角 $\theta$ 对验证声学耦合的使用。图18B绘出了对应于用于图19的耦合验证电路的相角的电压输出。在这种应用中,超声波脉冲可以用于使换能器界面与底层组织目标之间的声学耦合生效。如果换能器没有声学耦合到底层头盖骨,通常是利用耦合剂凝胶耦合,则超声波从中间的空气层跳出并且未能穿透头盖骨。为了验证耦合,在一个实施例中,电压比较器电路用于测量激活换能器的电压脉冲的相角。高相角指示差的耦合,

通常指示换能器与目标组织之间空气的存在。低相角指示好的耦合。这些电路对于在启动自治超声波脉冲治疗方案之前确保良好的声学耦合的问题都是可行的解决办法。微控制器将在启动声波作用之前验证相角不超过预设的阈值。

[0141] 如图18A中所示,阻抗匹配系统可以设计成,当耳机适当放置并声学耦合在颅骨上时,匹配电源与负载阻抗。这种应用中的信号源是以脉冲发射的放大的时钟频率而且负载是压电换能器。

[0142] 在考虑具有电容性电抗的超声波换能器时,总的功率负载阻抗是实部电阻“R”与虚部电阻“-jX”之和。电流的相位相对于电压偏移了角度θ。总的阻抗 $Z_{mag}$ 如下计算:

[0143]  $Z_{LOAD} = R - I / \omega C$  (17)

[0144] 其中R是单位为欧姆的电阻,ω是表示为弧度的频率,ω=2πf,其中f是单位为Hz的频率,而C是表示为法拉的电容,也可以写成:

[0145] 
$$Z = \sqrt{R^2 + X_C^2}$$
 (18)

[0146] 其中 $X_C$ 是电容性电抗(欧姆)。

[0147] 采用RC网络并且把阻抗的实部指定到实轴并且把虚部指定到虚轴,阻抗向量 $Z_{mag}$ 看起来将像18A一样。用于直角三角形几何形状的毕达哥拉斯关系允许从电阻和电容性电抗 $X_C$ 求解阻抗 $Z_{mag}$ ,该三角形关联纵坐标R、横坐标 $X_C$ 和斜边Z。但是,确定换能器的表面是否声学耦合到外部负载全部所需的就是相角θ。当换能器与空气声学失配时,相角( $\theta_{OPEN}$ )将大(即,电容性电抗将大),而当换能器与头盖骨的组织声学匹配时,将显著减小( $\theta_{COUPLED}$ )。这种观察在图18A中说明。当建立了耦合时,对于晶体与佩戴耳机的对象头部之间的声学耦合的操作水平的检测,不需要对复数阻抗(对于 $Z_1, Z_2$ ,用矢量表示法就是 $Z_{mag} \angle \theta$ )变化的完全测量。对相角的快速检查可以通过发射声学脉冲并且评估换能器中脉冲的相角来进行。用于把相角数字报告给微控制器的电路足以评估声学耦合,而且微控制器可以编程为对每个换能器单独地执行这种测试,而不需要操作人员的干预。如果换能器没有耦合,操作人员将不得不重新调整佩戴者身上耳机的适合程度,或者例如通过添加凝胶耦合剂来消除换能器与皮肤之间的任何空气。

[0148] 被振荡器402驱动的、用于对换能器负载403的相位测量的电路系统400的一个实现的例子在图19中示出。在这里,这种实现是利用具有相位比较器的集成电路执行的,例如HCT2046A(Philips半导体,见1997年的数据表),它包含边缘触发的RS类型触发相位比较器(PC3)。经低通滤波器馈送到电压比较器并且在引脚10的解调器输出看到的、来自相位比较器401的平均输出(405,  $V_{PHASE}$ )是 $SIG_{IN}$ 与 $COMP_{IN}$ 的相位差的结果,在0和360度的θ之间通常是线性的,如图18B中所示。来自 $R_{SENSE}$ 的输出404可以偏移,在零度产生期望的 $V_{PHASE}=0$ 。设备的更多细节在来自Philips的具有VCO IC数据表的74HC/HCT4046A相锁循环中提供。

[0149] 这些考虑的实现是具有线性输出电压的相位检测电路,可以数字编码成标记耳机阵列中未耦合的换能器,以便采用校正动作,如由相对不熟练的技术人员或者自己使用设备时所需要的。例如,简单的LED可以用于指示未耦合的换能器。

[0150] 在配置成启动声波作用之前用于检测每一个换能器下面的声学耦合的装置的自治操作中,如果耦合需要调整,那么装置将出错。

[0151] 可以采用多种看门狗电路在启动声波作用之前验证正确的功能。状态灯或其他指

示器,例如声音、蜂鸣器、LED或者甚至液晶显示器,可以用于传达设备开始超声波发射的可读性。例如,LCD可以滚动指示一个换能器未正确位于头上的消息。状态显示还可以包括电池状态指示器、温度传感器和指示器,等等。在实践该电子技术的那些技术人员中,还可以结合电路故障检测器。

[0152] 总的来说,频率也是已知的或者容易测量的,从而允许 $Z_{mag} \angle \theta$ 信息在其他计算,例如飞行时间,中的使用,这可以在中线偏移条件的初步成像和总剂量的量化中使用(根据换能器到换能器脉冲接收的测量)。

[0153] 早期报告指示利用高度聚焦的超声波的部分成功,其中个别血栓利用TCCD显现,然后以大约 $400\text{mW/cm}^2$ 在2MHz接受声波作用(Cintas等人,2002,High Rate of Recanalization of Middle Cerebral Artery Occlusion During 2-MHz Transcranial Color-Coded Doppler Continuous Monitoring Without Thrombolytic Drug, Stroke 33; 626-628)。这个研究需要换能器的精确超声定位和在血栓的精确位置的聚焦声波作用。

[0154] 但是,令人吃惊的是,如本申请中所描述的经时间与空间调制的非聚焦经颅超声波的使用在没有r-tPA的外源管理的情况下很有用。在一连串构图的脉冲群中,调制后的超声波作为一个整体从多个方向指向脑血管(即,空间分布调制),这基本上是在一个模式内的模式,其中脉冲的脉冲群从单个非聚焦的换能器发射而且多个阵列的多个换能器以构图的顺序次序发射(即,作为元脉冲,这是脉冲的空间与时间构图的脉冲群)。超声波可以按这种方式提供,而不需要关于血栓的存在或位置的具体信息,而且,如果期望的话,可以在没有诊断的情况下预防性地执行。

[0155] 图20A和20B绘出了释放内源性一氧化氮的血管舒张的模型,其中血液剪(图20A)被超声波(图20B)代替。这种模型预测本发明的超声设备作为用于多种条件的非侵入性治疗的独立装置将具有积极的效果,包括偏头痛、头痛、颅内压亢进、脑积水等,而且可以增加到大脑的血液流,从而改善多种注射与口服处方药物的输送。

[0156] 设备的耳机的结构构件优选地完全是由塑料构建的,而且电子产品的元件与耳机隔离,使得耳机被遥控操作,由此允许耳机插入到CT或MRI机器中,用于CT/MRI扫描。

[0157] 工业适用性与实际使用的例子

[0158] 在一个例子中,十五个健康志愿者装备了本发明的装置。根据嵌在该设备EEPROM存储器中的自治指令,调制后的超声波声波作用启动并持续,同时监视血管与神经状态。用于超声波波模式的具体参数已经在上面一般性地公开了。声波作用持续了两个小时,没有不良影响。在任何一次测试中都没有报告不良影响。

[0159] 根据本发明的实施例,US设备(见例如图1)的耳机101配置成允许临床医生瞄准关键的血管,不需要附带的或提前的成像研究,即,根据定义参考平面和主要动脉位置的颅骨界标简单地把耳机戴到头盖骨上。相应地,进行了经验性研究,来确定利用本发明的实施例可以实现什么程度的脑血管瞄准。在这种研究中,本发明的耳机的换能器阵列被修改成允许经颅多普勒监视,其中通过对来自目标血管的多普勒信号的检测给声波作用的“在目标上”瞄准打分。在一个研究中,病例报告的审查揭示86%的患者都在MCA和相关脑血管中具有可检测的多普勒波形。平均4.1个换能器接收到返回信号,这指示多个换能器在目标上。在另一个研究中,MCA局部化的多普勒在所有100%的对象中检测到;平均来说,12个时间部署的换能器中有5.8个从目标MCA区域接收到多普勒返回信号,而且子枕部阵列中4个换能器

中有2.7个从目标基底动脉接收到多普勒返回信号。组合这些研究,91%的对象显示出耳机换能器阵列正确地瞄准感兴趣的脑血管环的证据。耳机在关键血管目标上实现快速、无需帮助、“被动”的超声波换能器立体定向瞄准的功能是这种成功的一个因素。

[0160] 90天成果的改进是通过在短暂性脑缺血发作之后几天或几周的周期利用超声波(无r-tPA)进行周期性的追踪治疗获得的,而且,实际上,由于其非入侵性启动血栓溶解的内源性媒介的能力,因此,如果需要的话,耳机可以自己预防性地使用。

[0161] 本发明的超声波脑梗塞治疗装置是一种显示通过利用重复的超声波模式循环辐射受影响的组织来溶解造成脑梗塞的凝块的装置。该装置对于缺血性中风的非手术应用是有用的而且,利用表面的修改,还可以用于其他血管结构的梗塞或栓塞情况。在一个实施例中,装置自治地起作用,而不需要干涉,基本上是作为用于输送经颅超声波的预先编程的自动装置,但是可选地具有用于收集数据并且用于相应地调整运行参数的传感器。在第一种传感器模式,经颅超声波装置配置成具有相位检测电路,用于在超声波发射启动之前验证声学耦合。在另一种模式,经颅超声波装置配置成利用关于换能器电压响应的数据调整VBANG。利用多路复用的一个或多个驱动信号,超声波是由一个阵列的多个换能器发射的,同时实时地改变到每个单个换能器的电压,由此提高声波作用的可再现性与一致性,由于换能器制造的变化,声波作用的可再现性与一致性会是不规律的。

[0162] 所引用的每一个参考(包括专利文档与非专利文献)都在此全部引入作为参考。

[0163] 本发明的实施例描述为包括受存储在存储器中的指令控制的处理器。存储器可以是适于存储控制软件或者其他指令与数据的随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、闪存存储器或者任何其他存储器或者其组合。本领域技术人员还应当很容易地认识到,定义本发明功能的指令或程序可以按许多形式输送到处理器,包括但不限于永久性存储在不可写存储介质(例如,计算机内的只读存储器设备,例如ROM,或者通过计算机I/O附连可读的设备,例如CD-ROM或DVD盘)上的信息、可改变地存储在可写存储介质(例如,软盘、可移动的闪存存储器和硬驱)上的信息或者通过通信介质,包括有线或无线计算机网络,传送到计算机的信息。此外,尽管本发明可以在软件中体现,但是,实现本发明所需的功能可以可选地或替代地部分或全部利用固件和/或硬件部件来体现,例如组合逻辑、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)或其他硬件或者硬件、软件和/或固件部件的某种组合。

[0164] 尽管本发明是通过上述实施例的例子来描述的,但是本领域普通技术人员将理解,在不背离在此所公开的发明性概念的情况下,可以对所说明的实施例进行修改和变化。例如,一个实施例的处理器可以可选地预先编程为确定耳机的给定换能器到对象头部的声学耦合程度是否令人满意,并且如果应当提高耦合质量的话就提醒临床医生或者其他用户。虽然不限于此,但是用于定位耳机的颅骨标记可以选自鼻根、左耳上基点(Lt OBS)、右耳上基点(Rt OBS)、耳屏点、下颌骨髁、颧弓、牙槽中点或者枕骨突出。至少选择三个来定义三角形和/或参考平面。为方便让不熟练的操作人员现场使用,鼻根/Lt OBS/Rt OBS三元组被证明是很适合的。在耳机上安装组件是利用用于接合头部界标并关于进入所述颅骨的颞与枕骨声学窗口立体定向地确定换能器阵列朝向的表面来配置的,使得设备不需要要求成像形式,例如经颅多普勒,的进一步调整就可以使用,例如,对于第一回应者,这种经颅多普勒是不容易获得的。此外,尽管有些实施例是参考遥控单元描述的,但是应当认识到,在相关实施例中,至少一些控制单元部件(例如,像微处理器、电子电路系统和/或存储介质)可

以可选地结合到或者内建或固定到耳机组件,例如图1的耳机组件101。特别地,采用与控制单元部件机械协作并接触的至少一个头架构件101a、101b在本发明的范围之内。

[0165] 尽管本发明的一些方面已经参考流程图进行了描述,但是本领域技术人员应当很容易认识到,流程图每一块的全部或一部分或者块的组合的功能、操作、决定等可以组合、分成单独的操作或者按其他次序执行。而且,尽管所述实施例是联系各种说明性数据结构描述的,但是本领域技术人员将认识到,系统可以利用各种各样的数据结构体现。此外,所公开的方法与结构可以和适当的替代材料一起使用。此外,所公开的方面或者这些方面的部分可以按未在上面列出的方式组合。相应地,本发明不应当看作限于所公开的实施例。

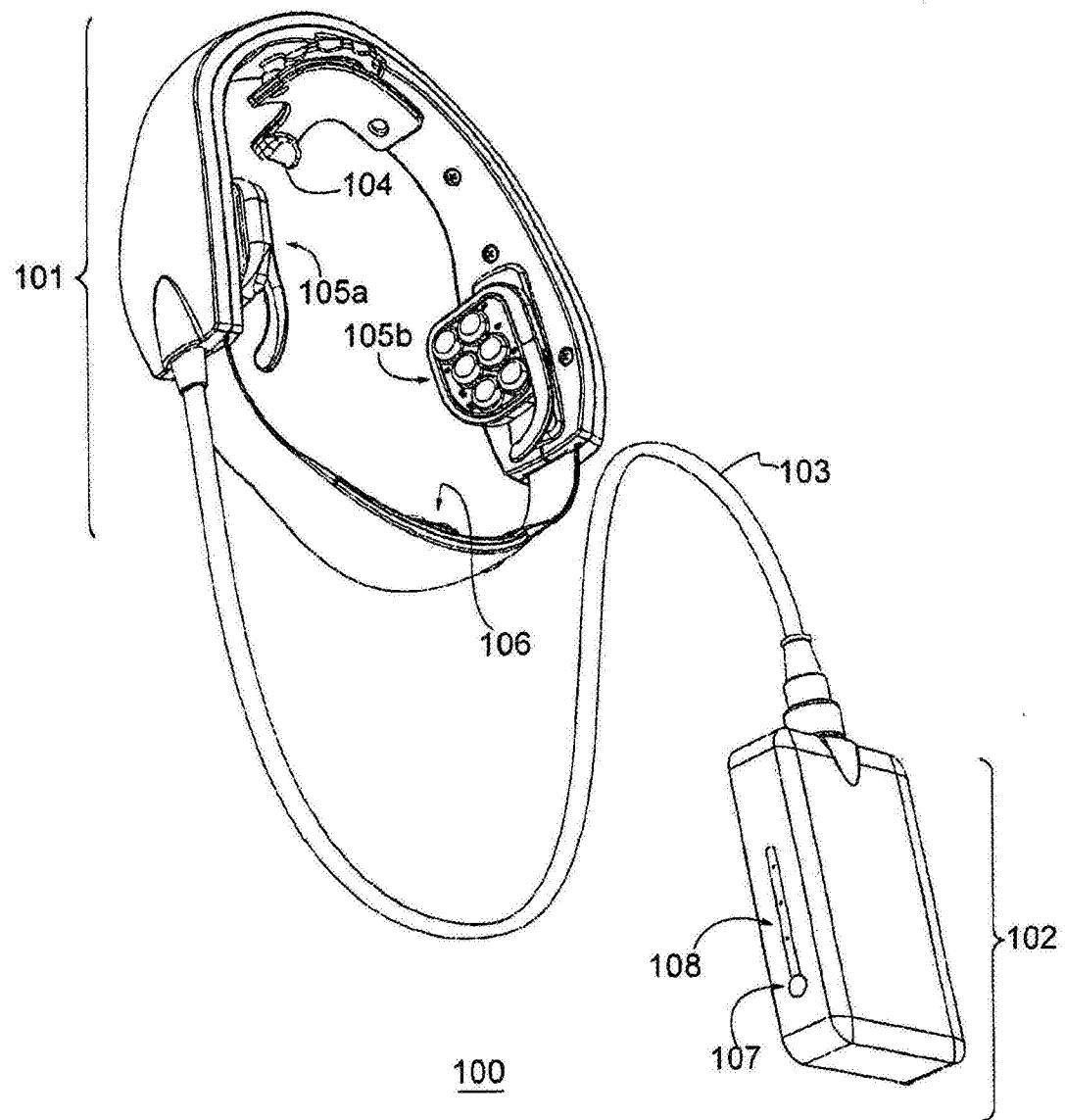


图1

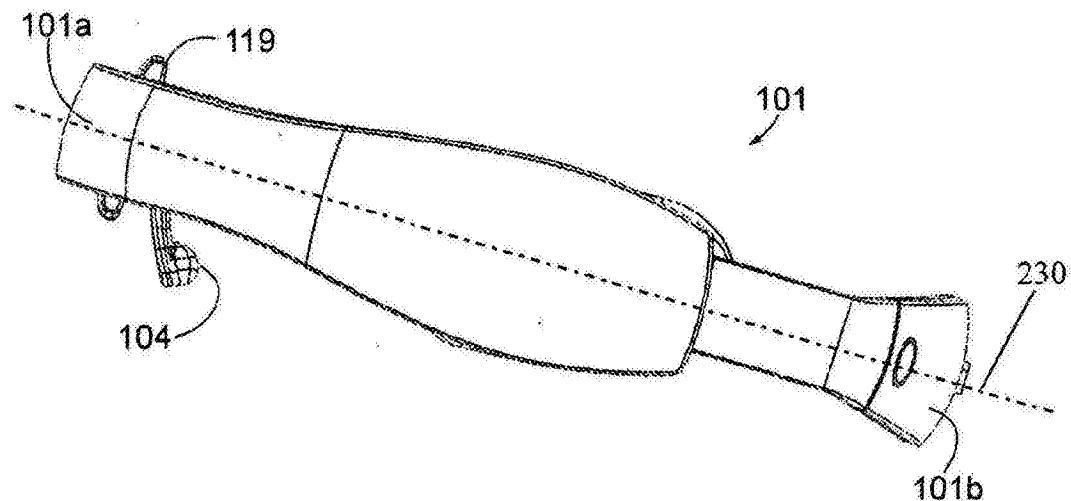


图2A

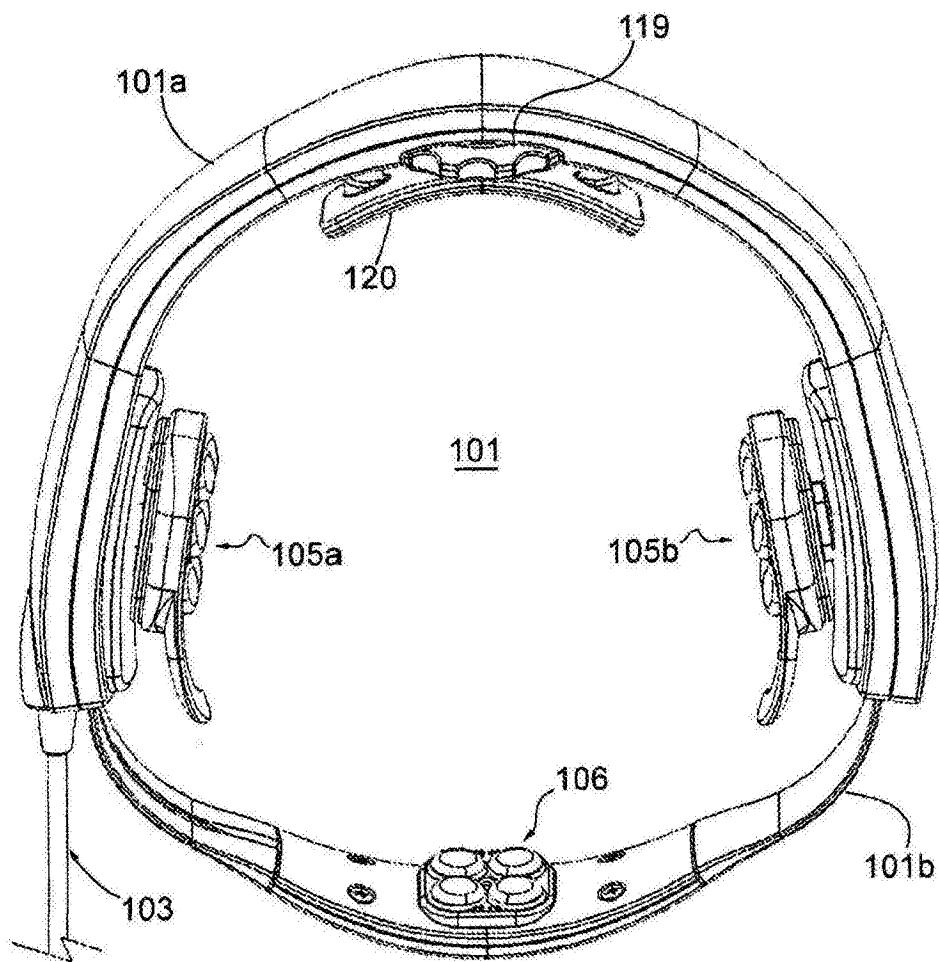


图2B

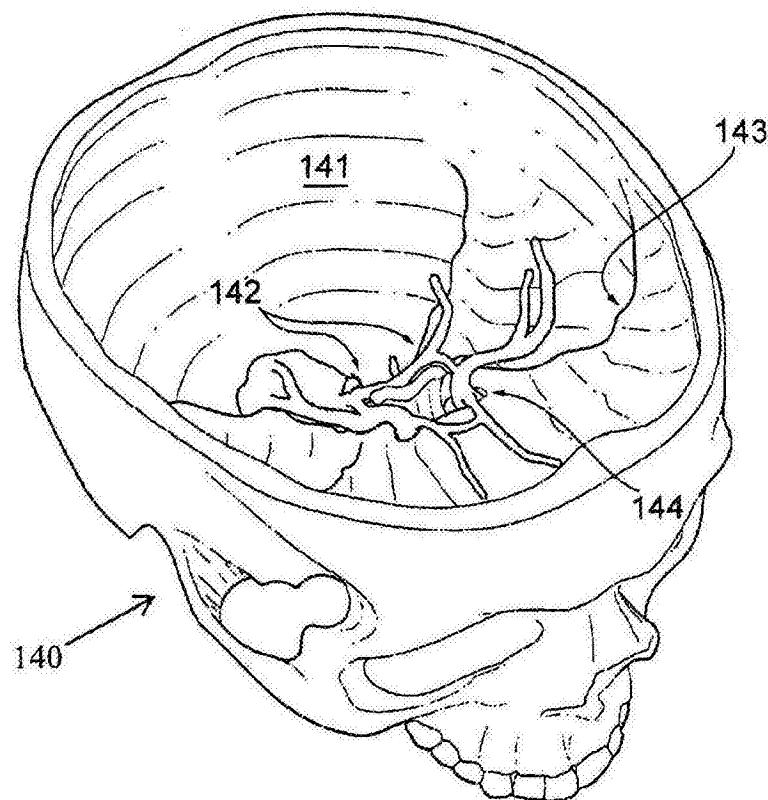


图4A

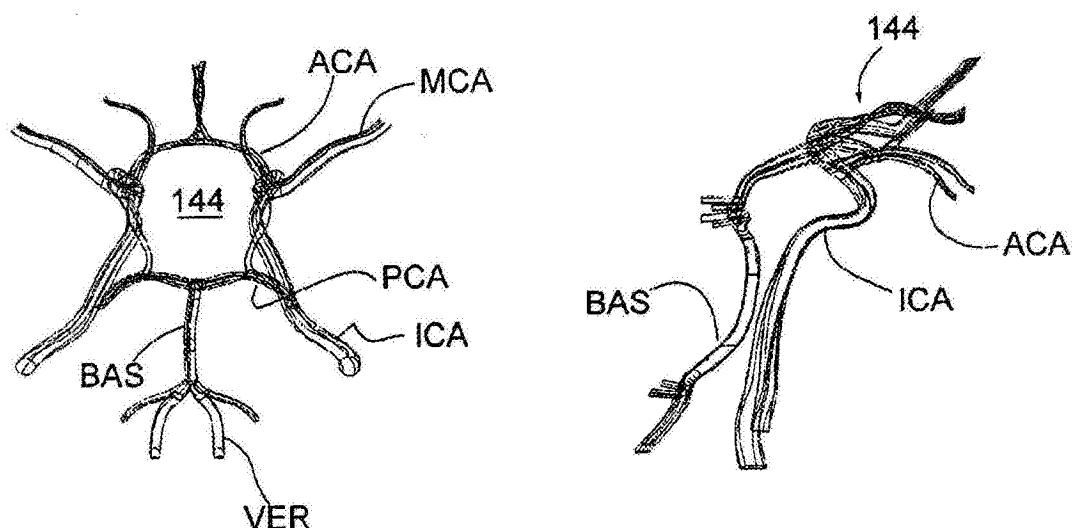


图4B

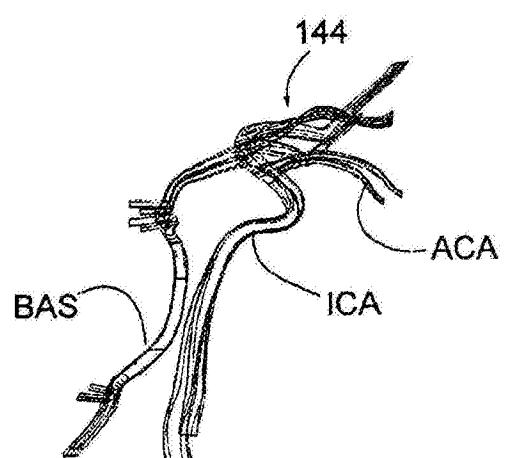


图4C

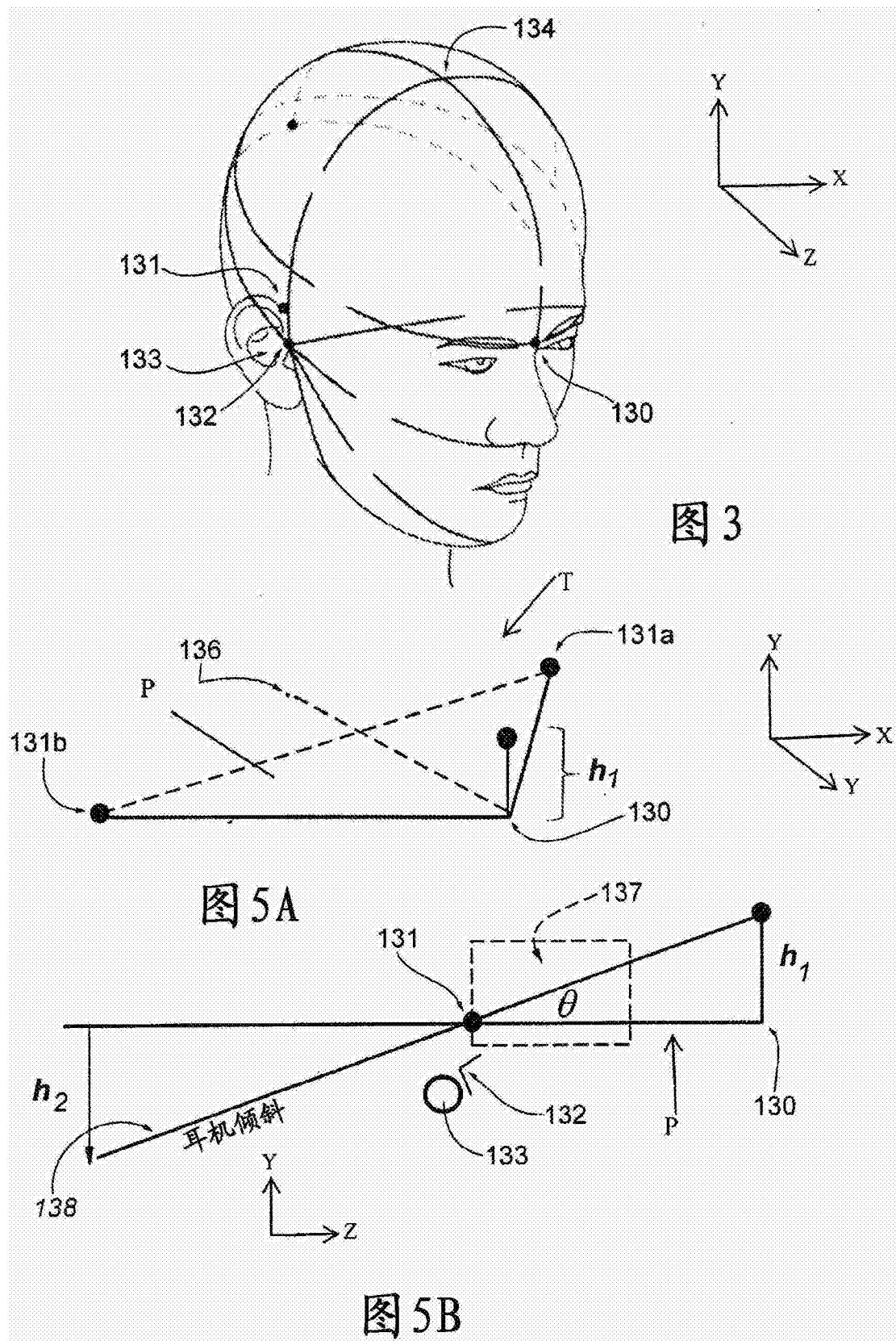


图 5B

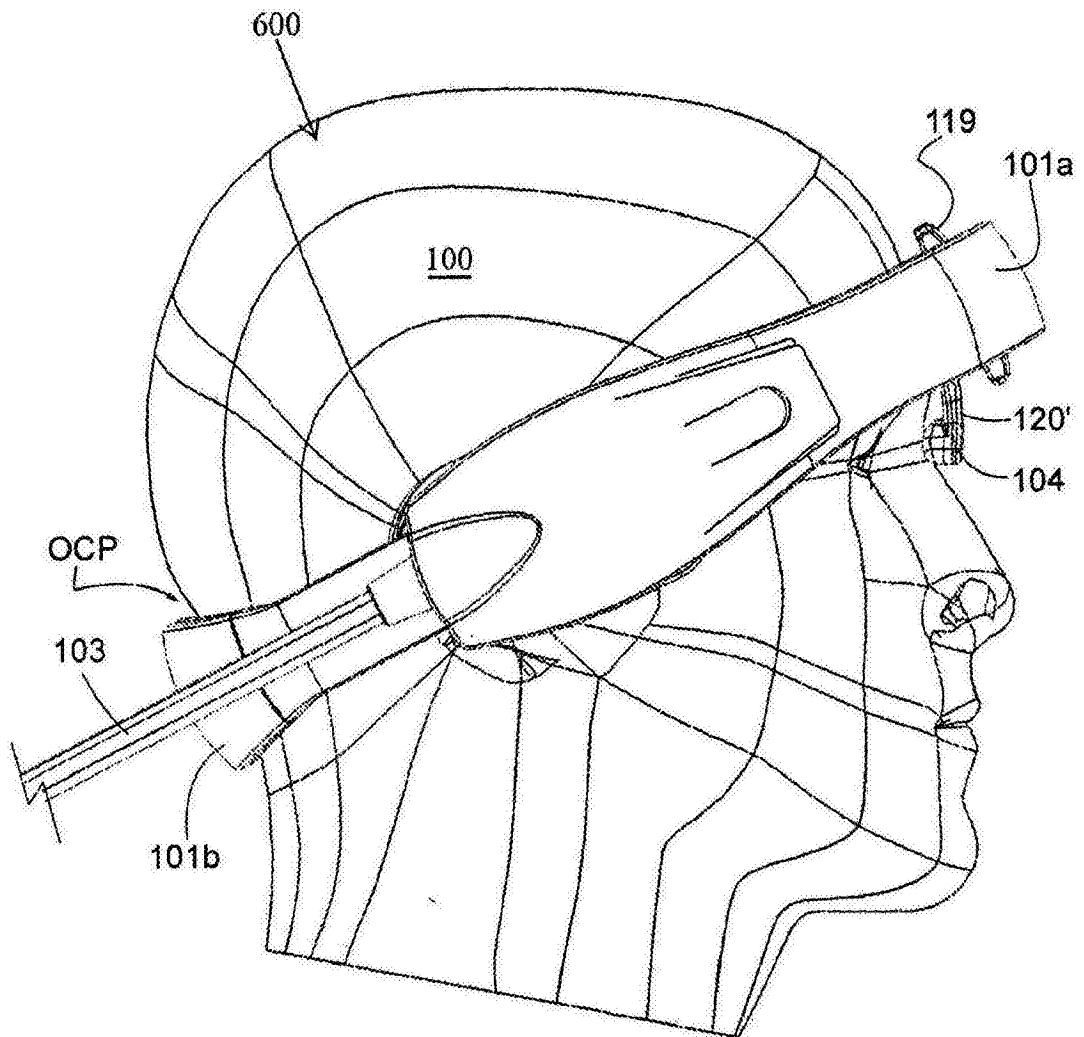


图6

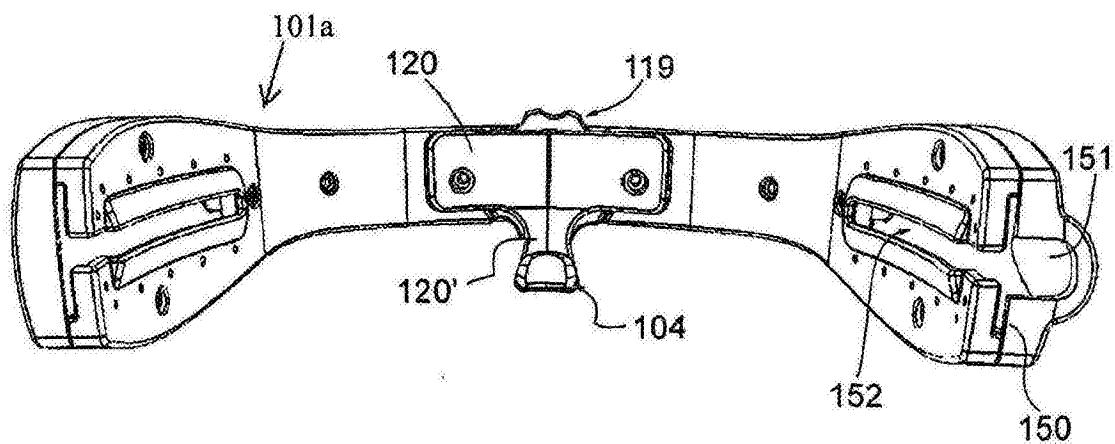


图7A

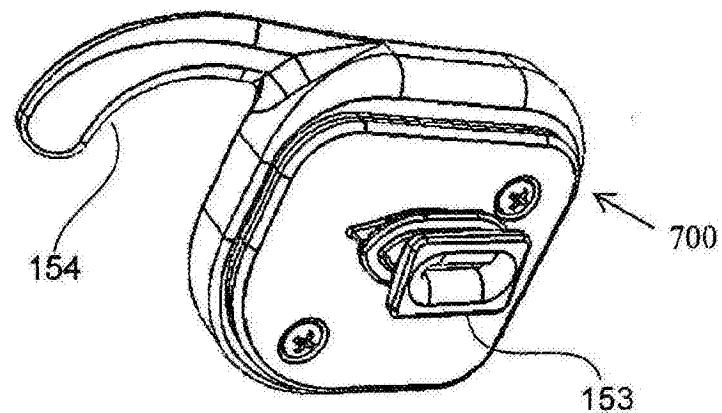


图7B

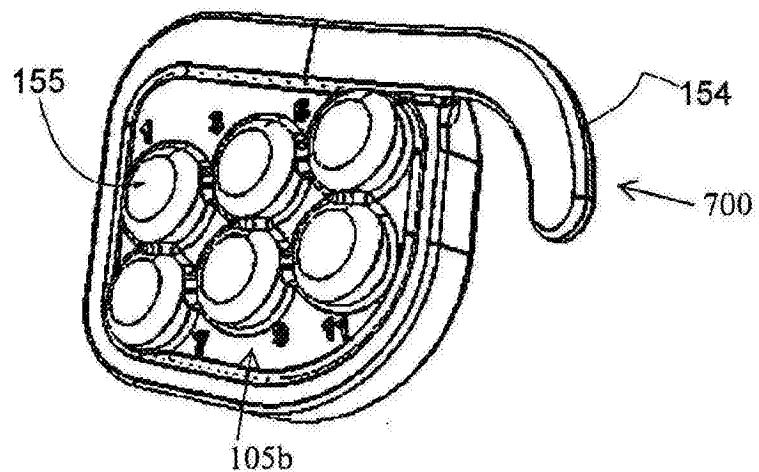


图7C

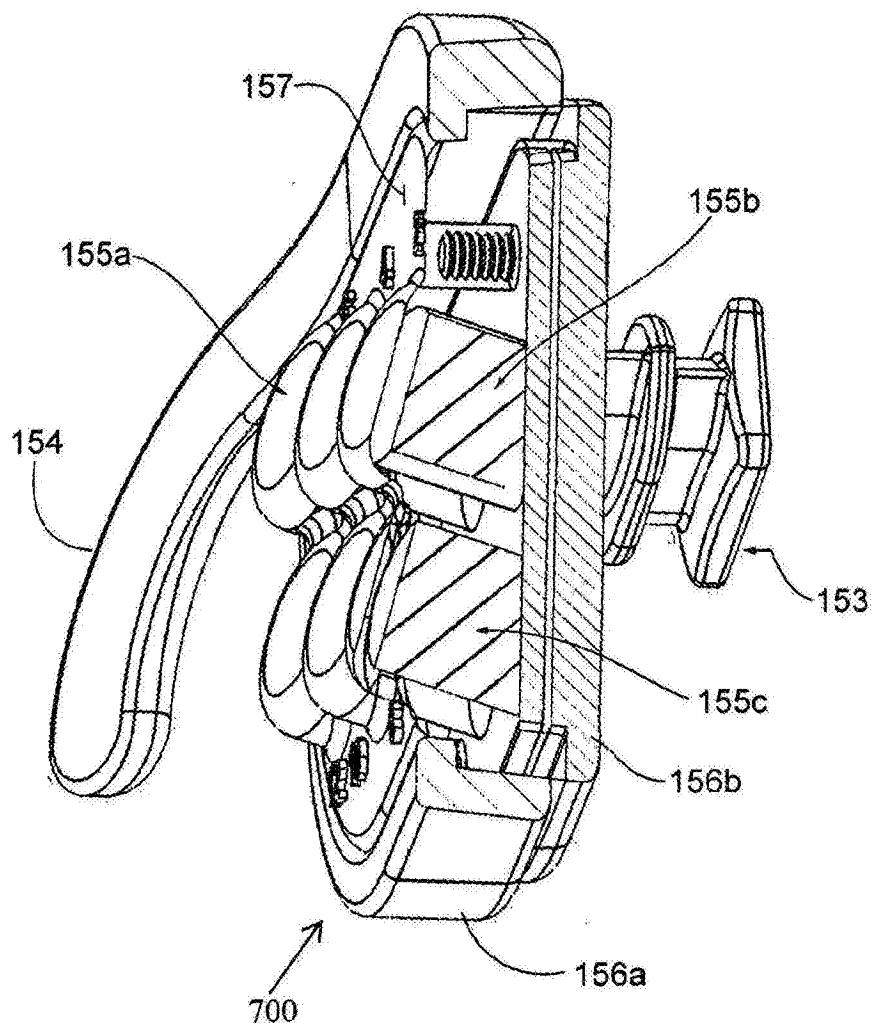


图7D

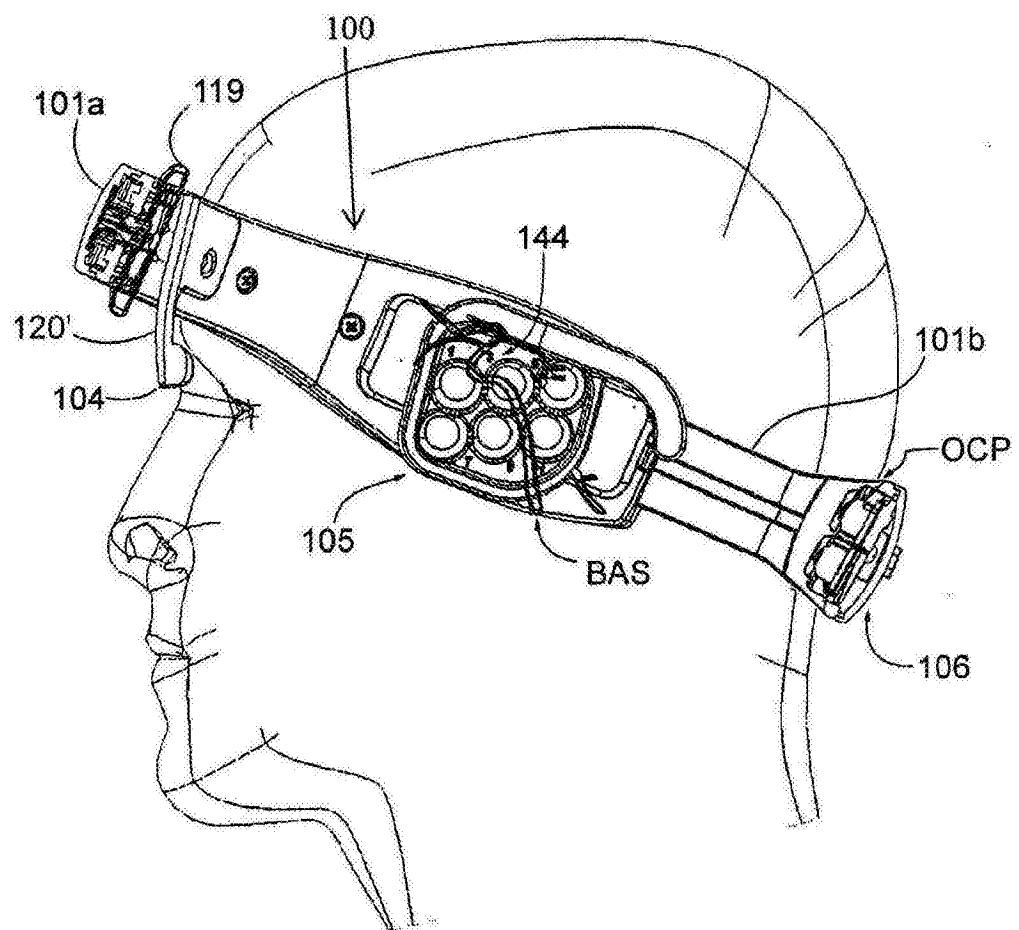


图8A

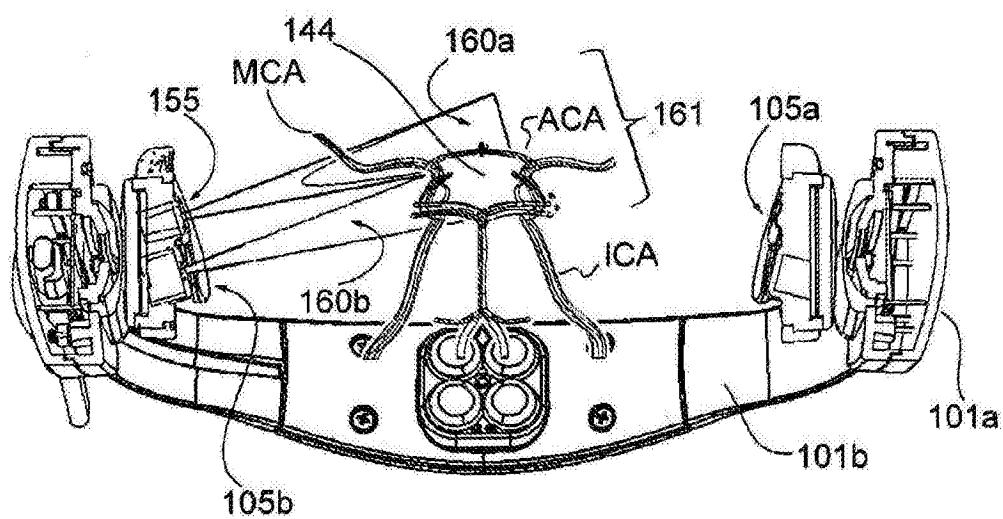


图8B

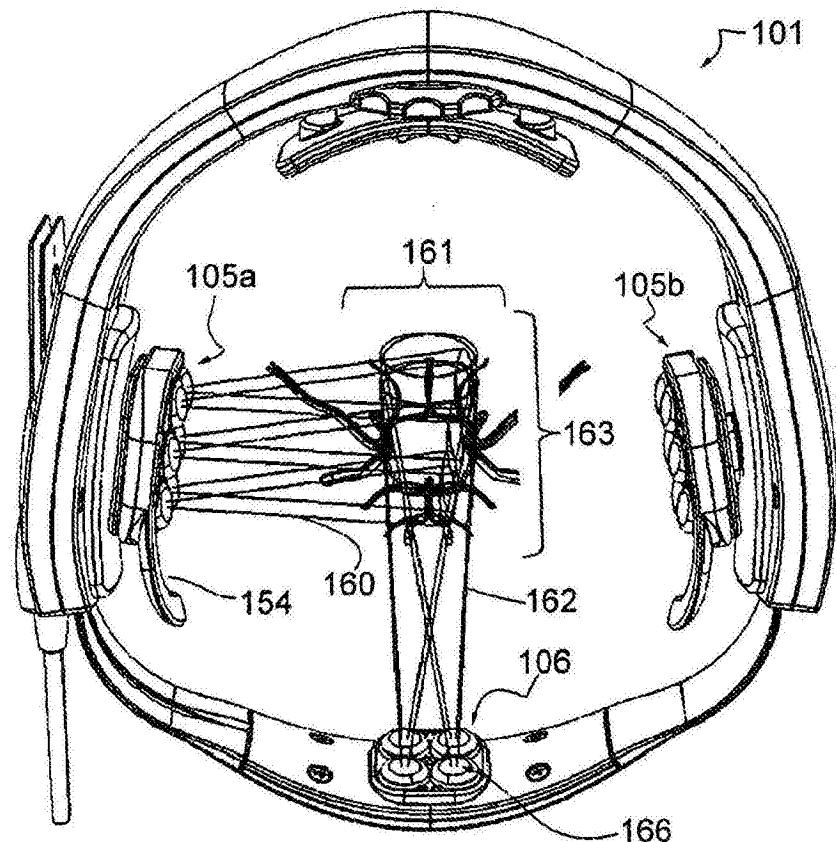


图9A

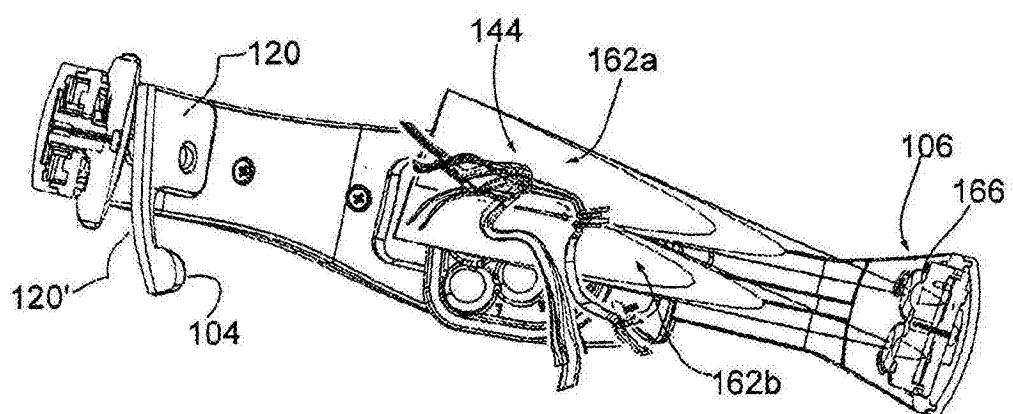


图9B

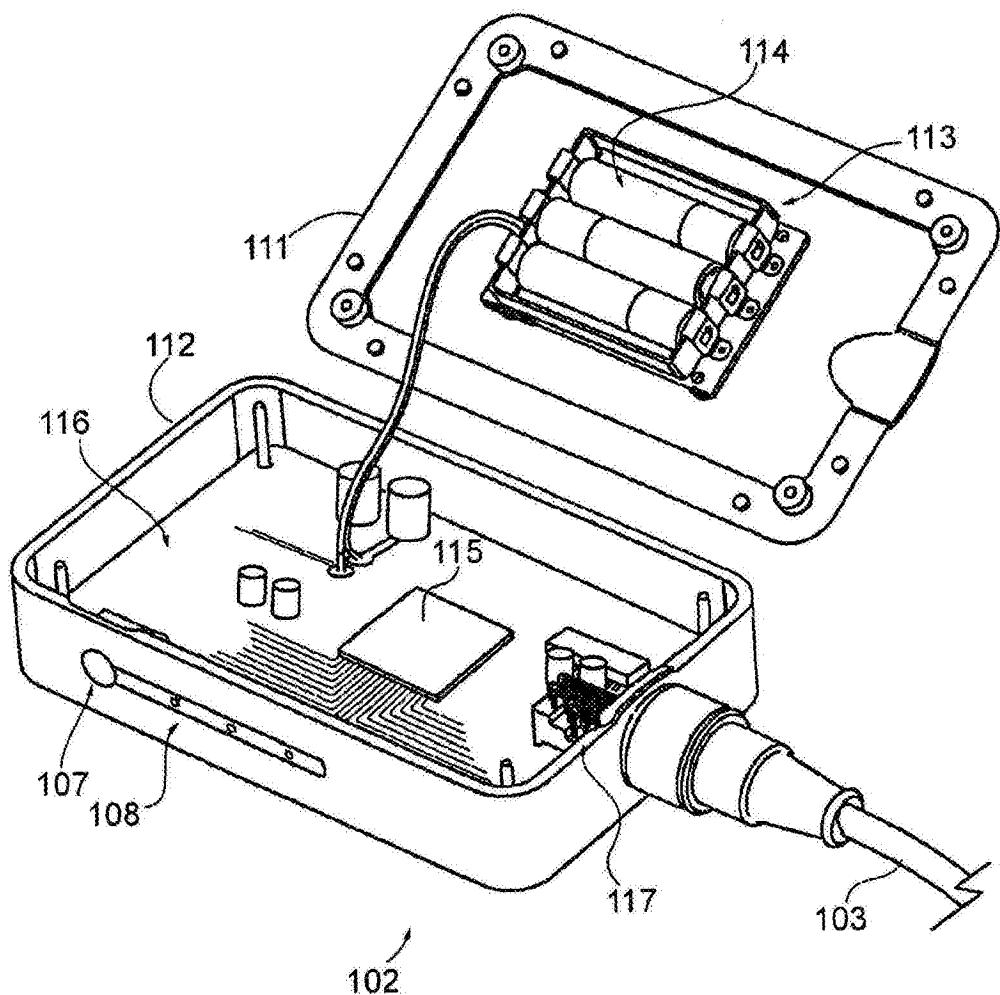


图9C

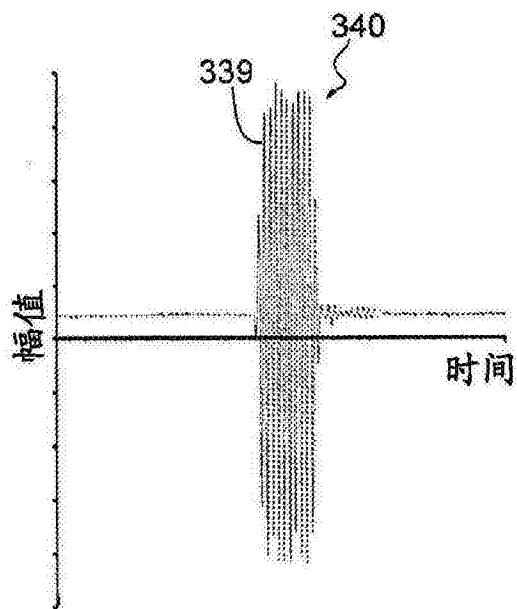


图11A

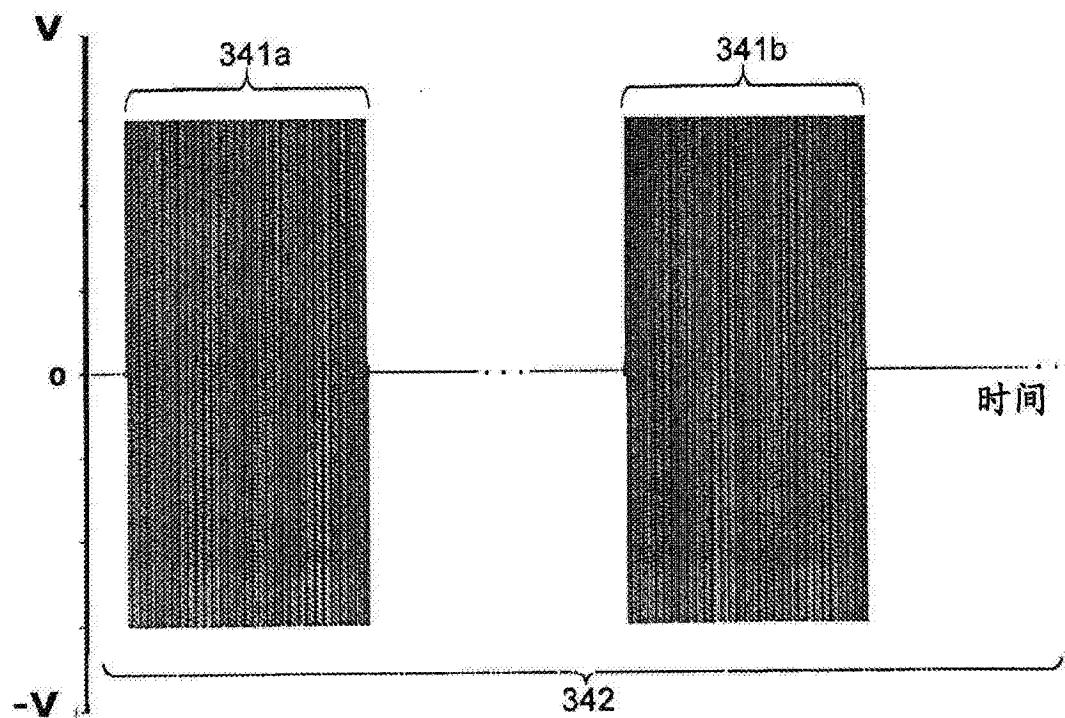


图11B

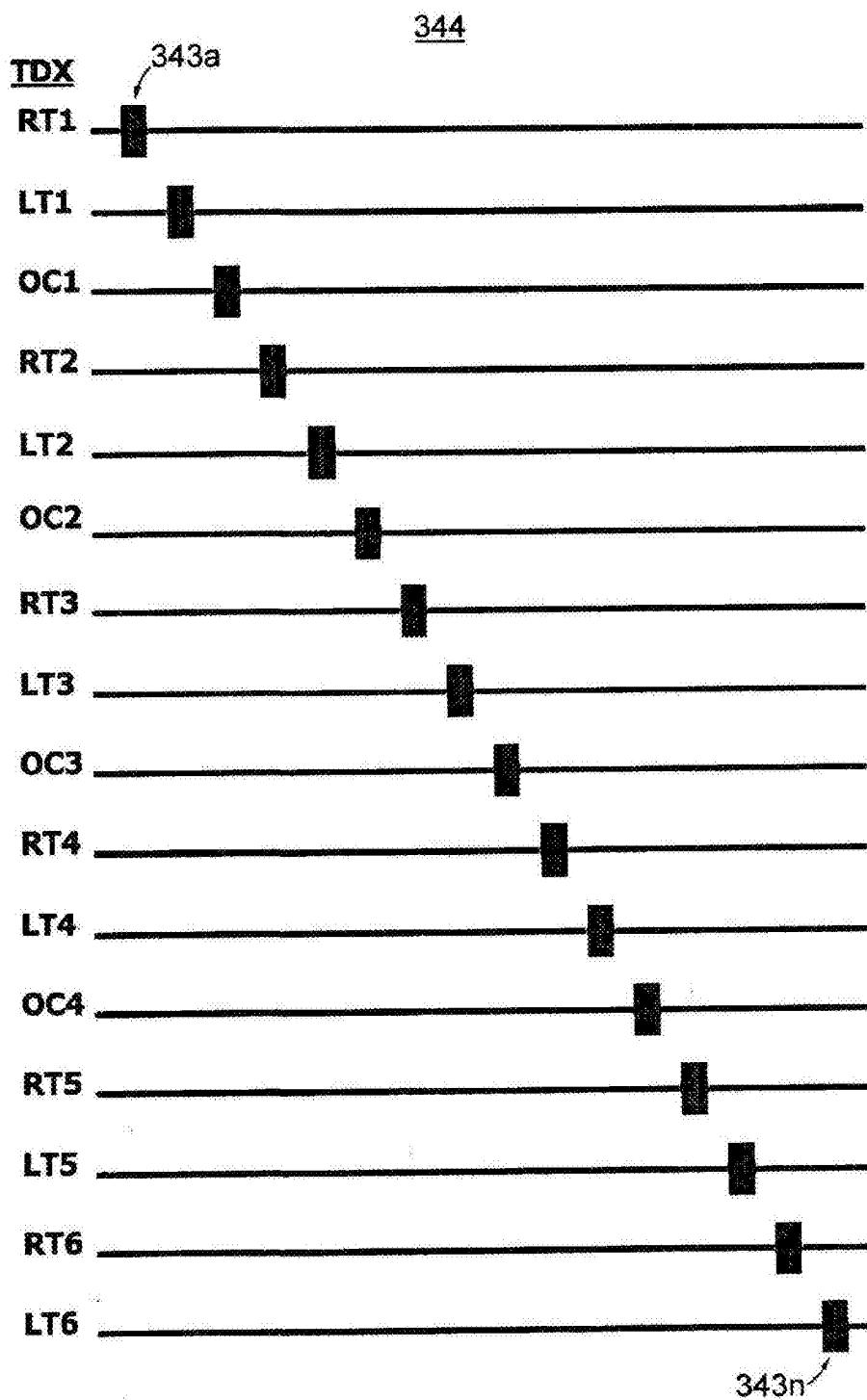


图12A

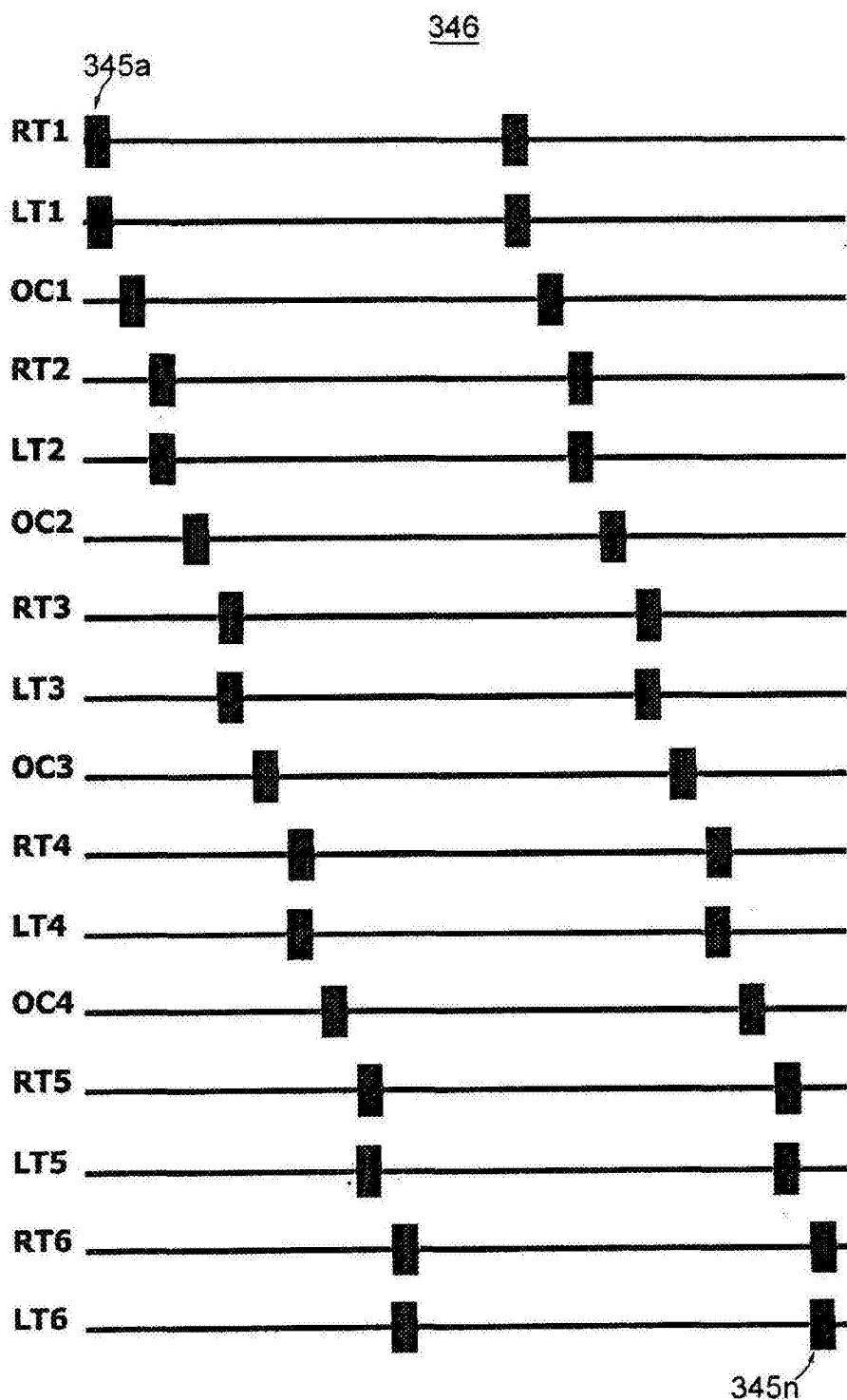


图12B

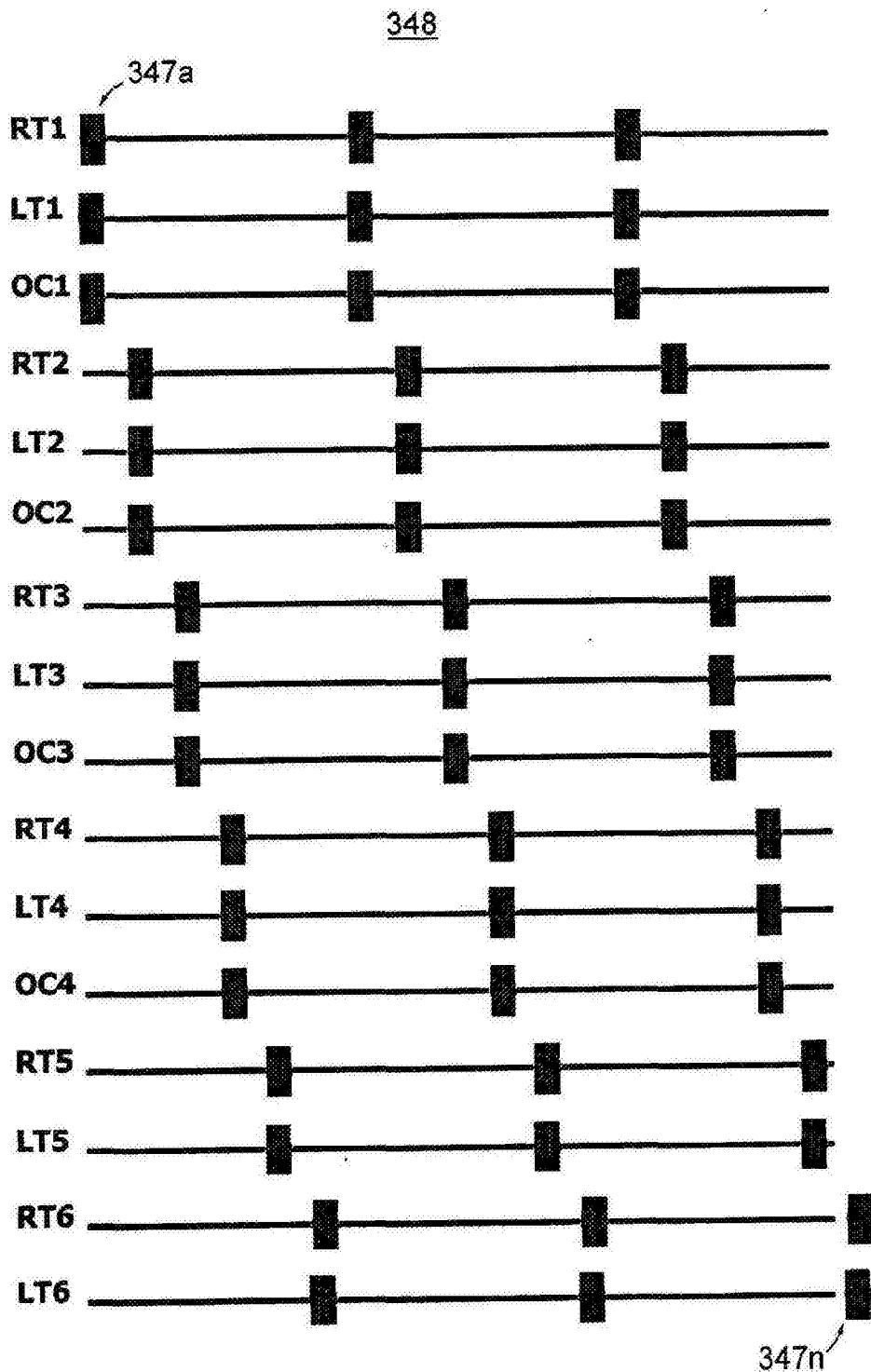


图12C

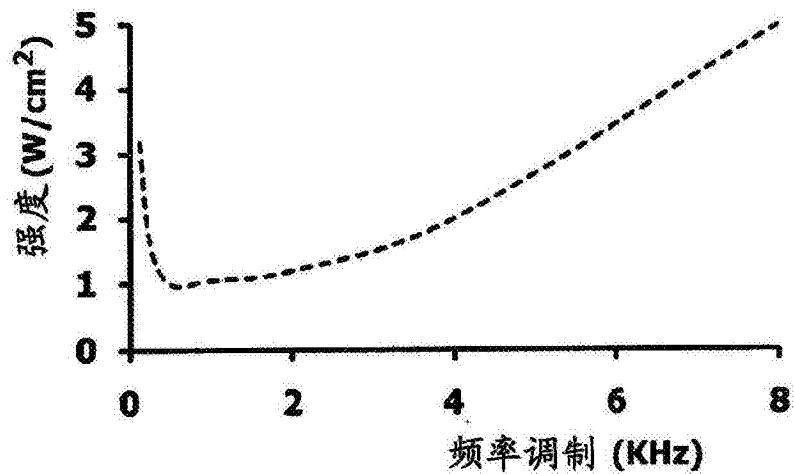


图13

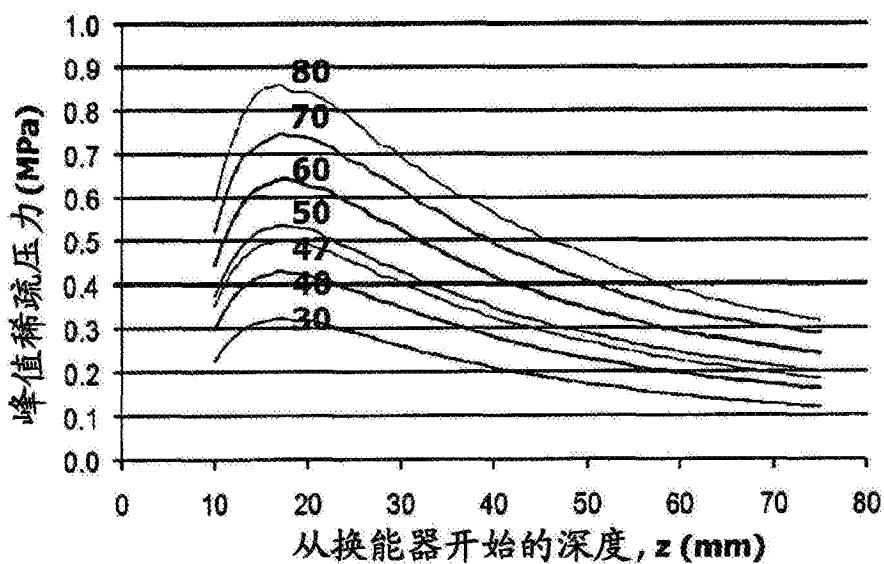


图14A

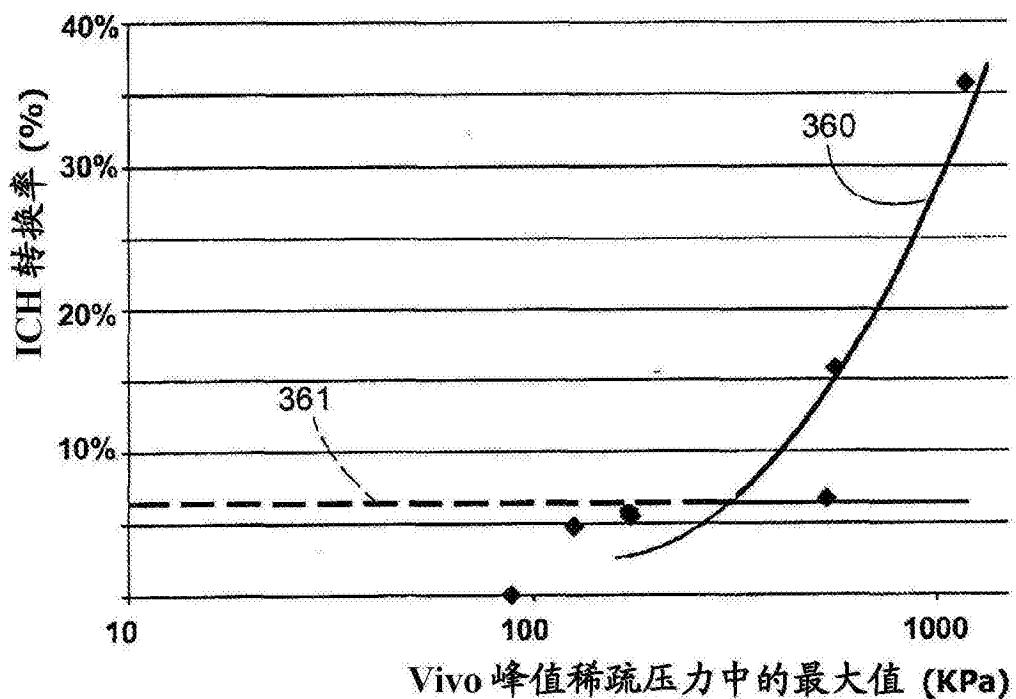


图14B

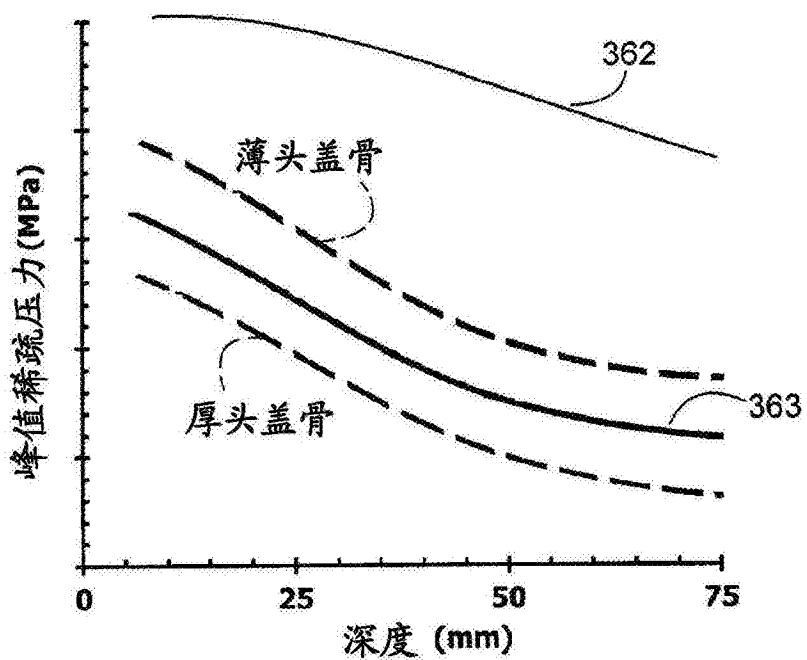


图15A

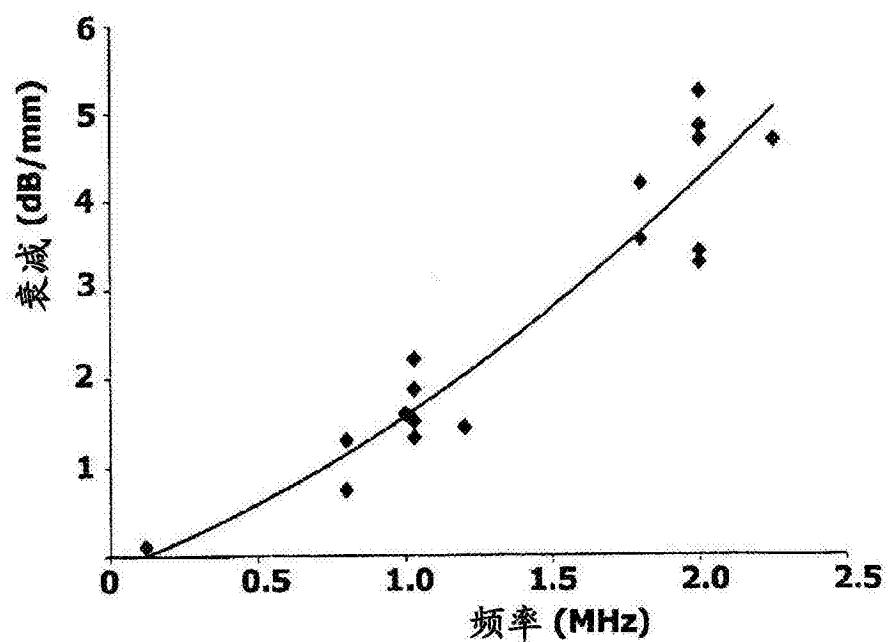


图15B

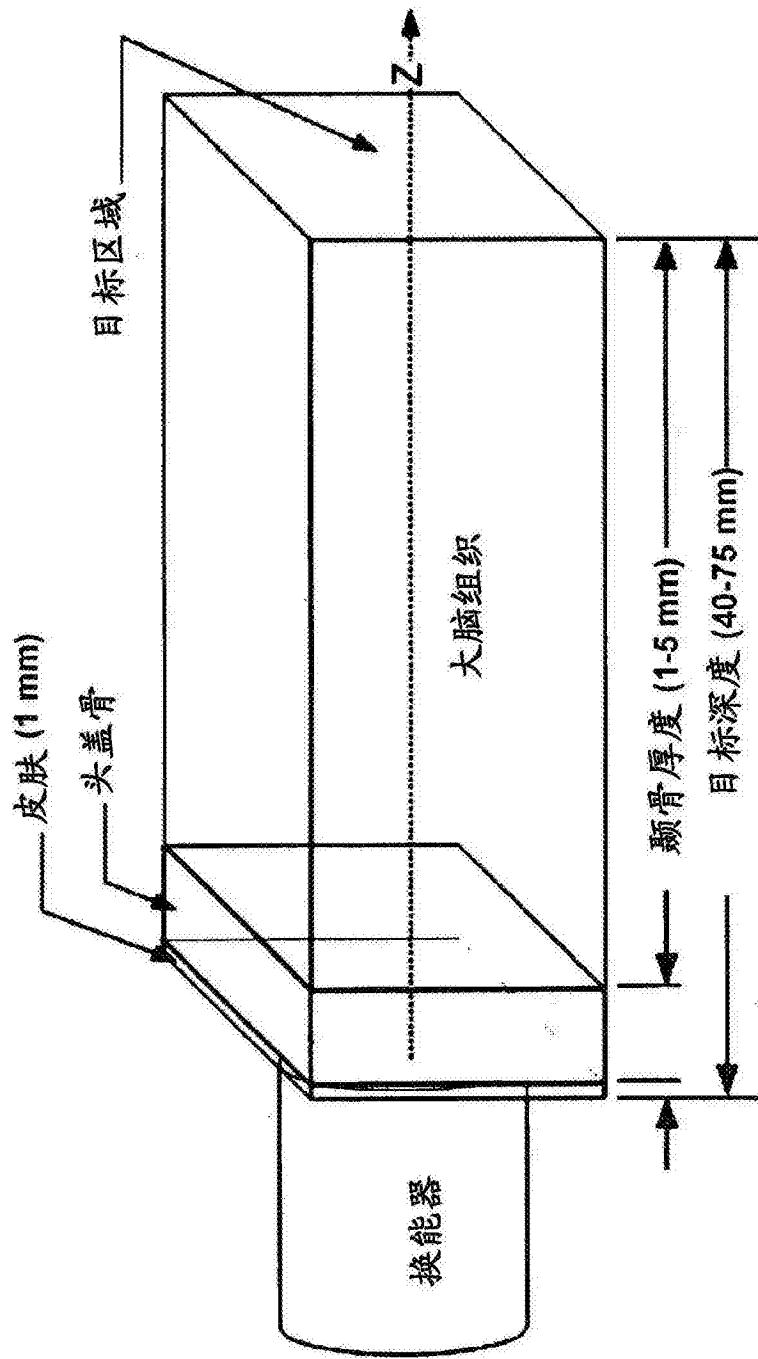


图16A

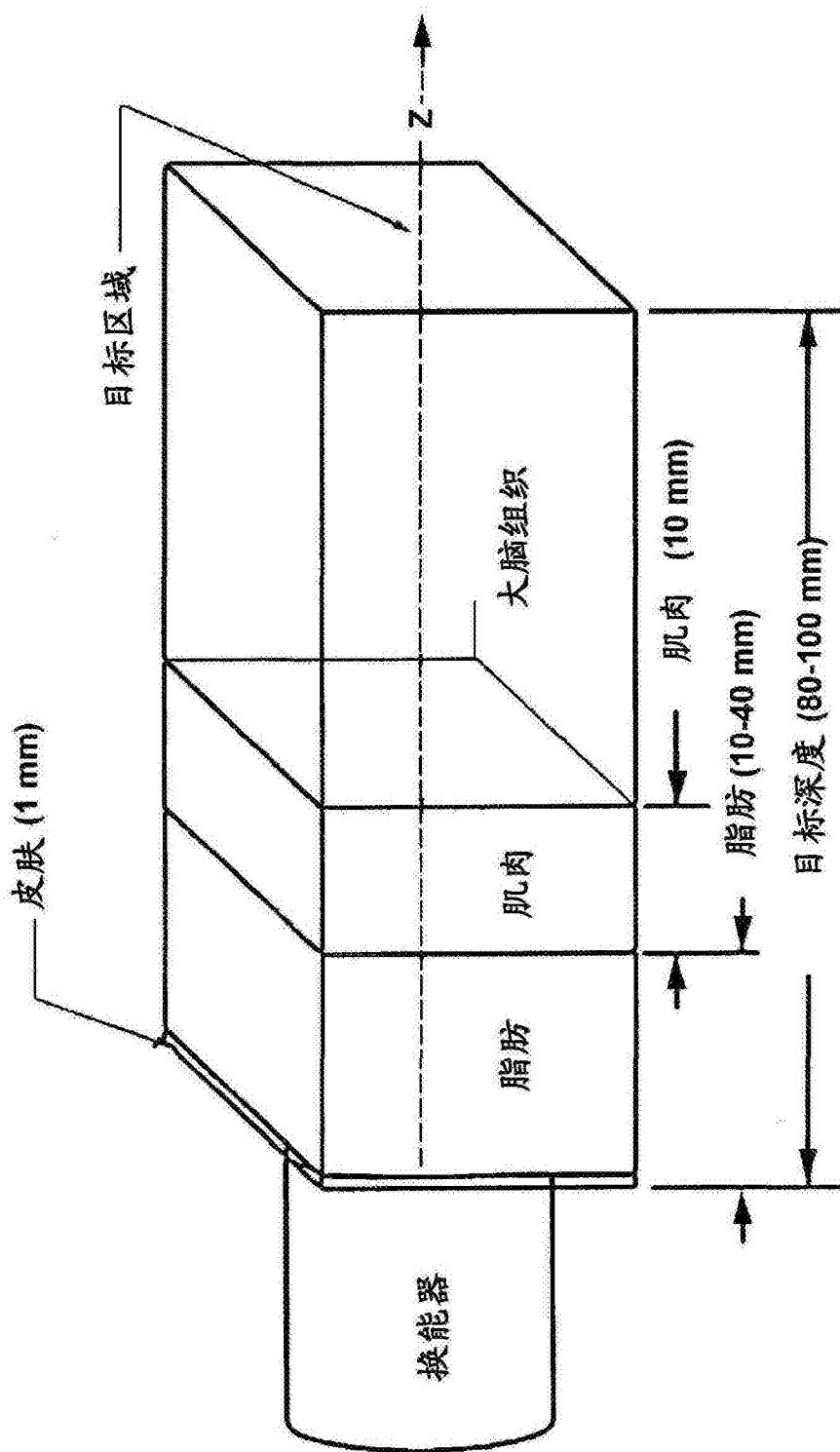


图16B

对于利用自动耦合传感器的  
不用手动的操作

390

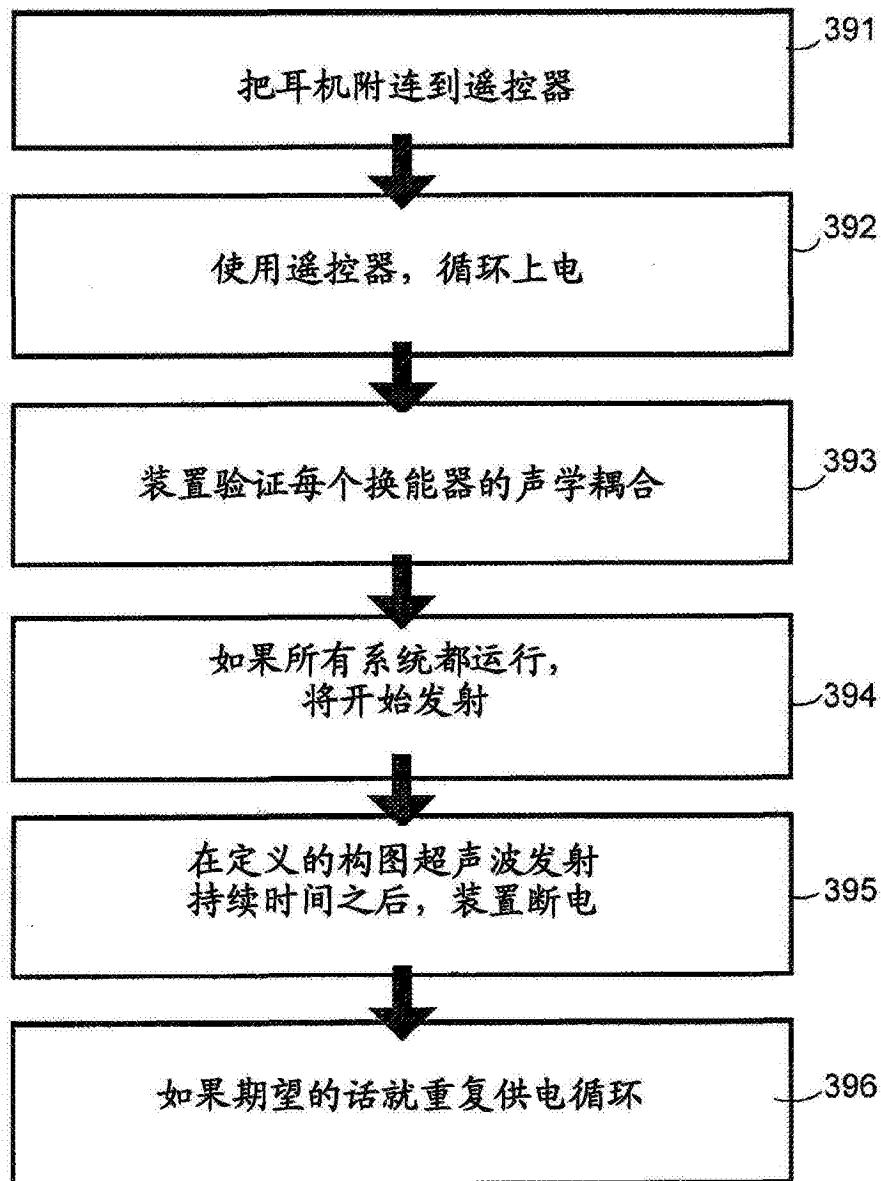


图17

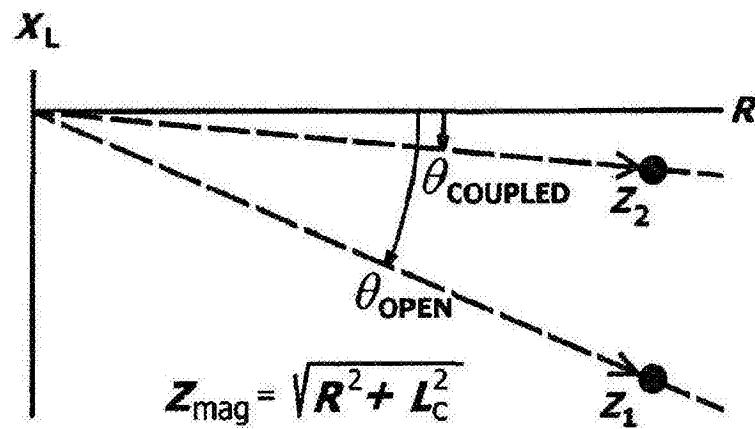


图18A

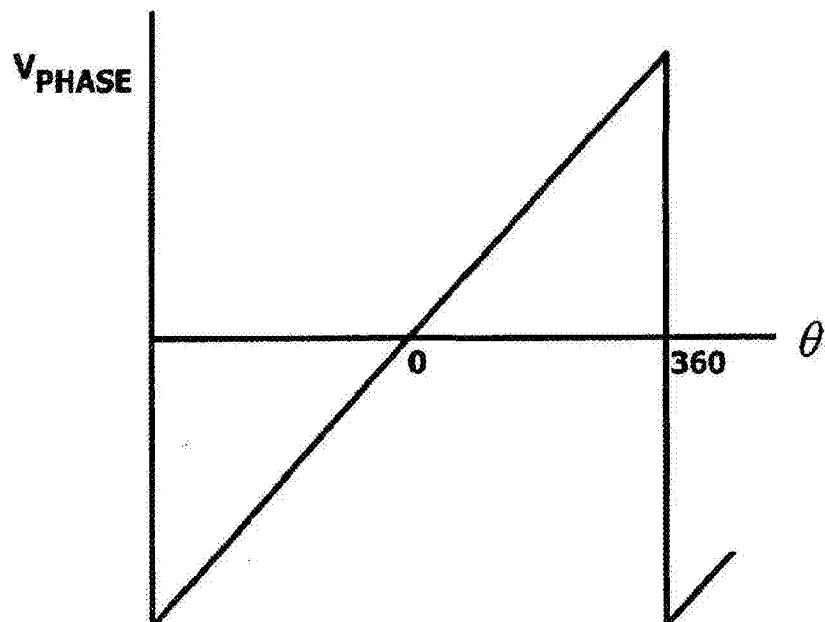


图18B

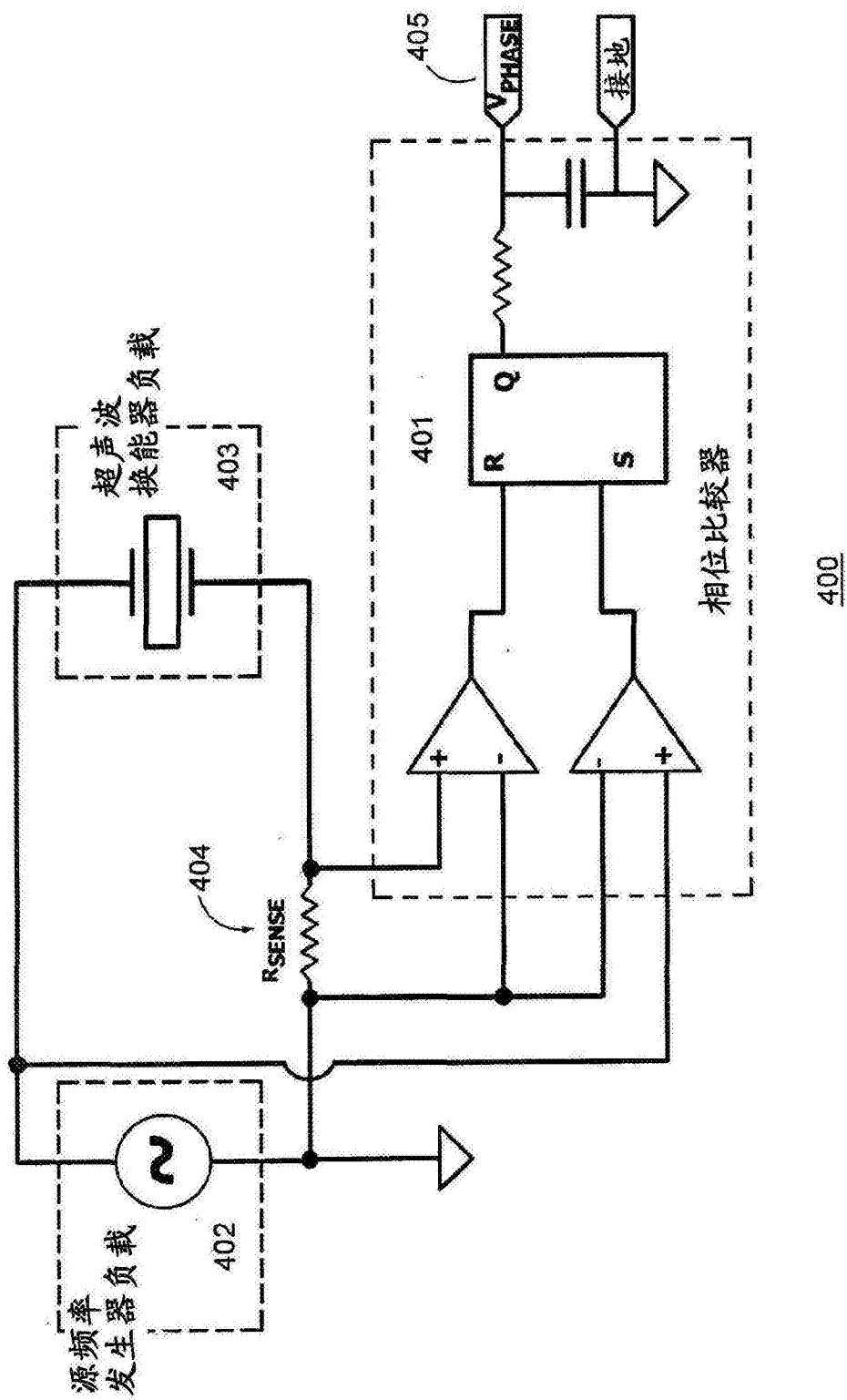


图19

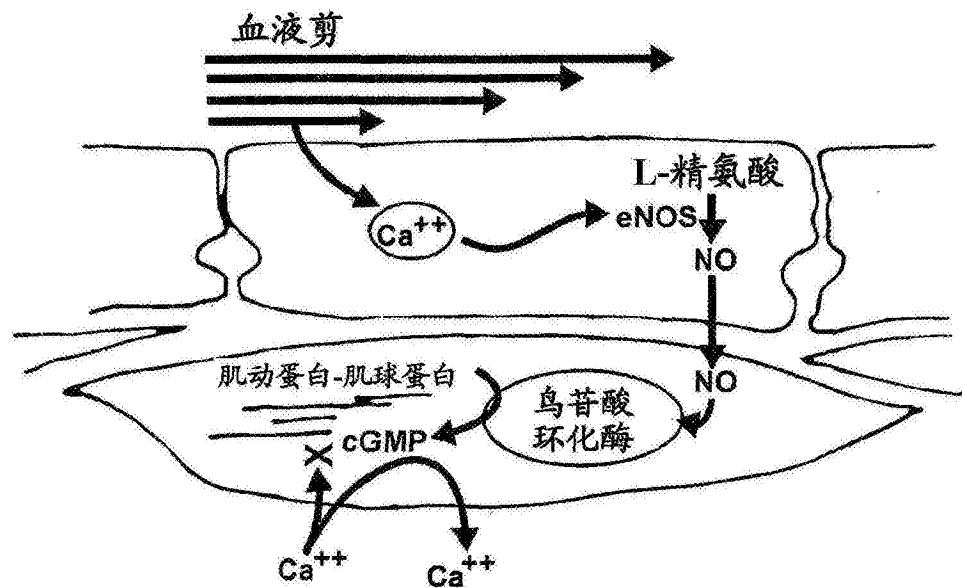


图20A

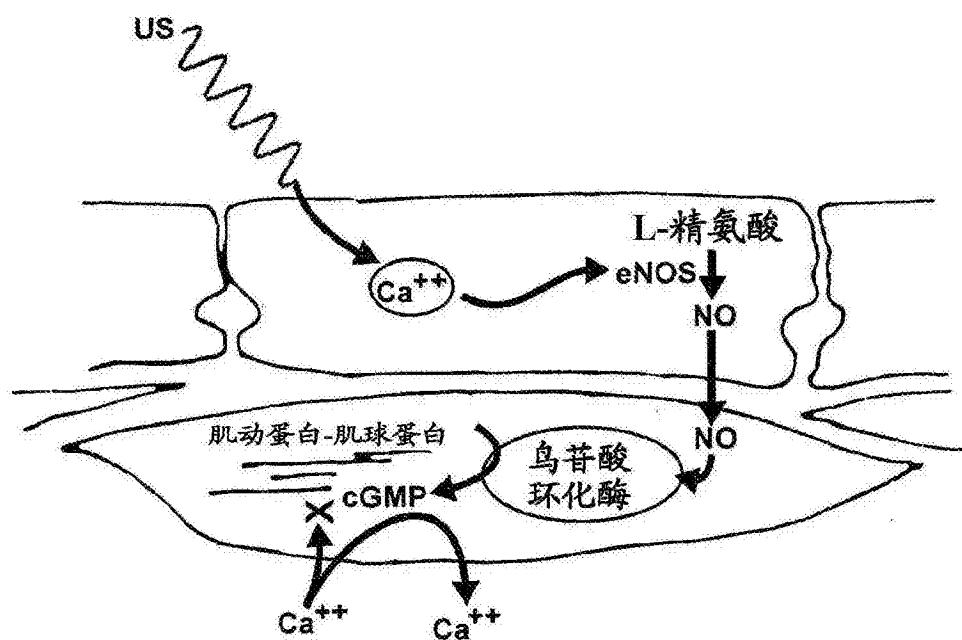


图20B

专利名称(译)	用于非入侵性经颅声波作用的系统与方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN103458969B</a>	公开(公告)日	2016-11-23
申请号	CN201280013779.X	申请日	2012-03-02
[标]申请(专利权)人(译)	喜悦发斯特治疗公司		
申请(专利权)人(译)	喜悦发斯特治疗公司		
当前申请(专利权)人(译)	喜悦发斯特医药公司		
[标]发明人	AJ阿勒曼 W巴纳德 RL拉德福特		
发明人	A·J·阿勒曼 W·巴纳德 R·L·拉德福特		
IPC分类号	A61B8/00 A61N7/02 A61B17/225		
CPC分类号	A61B8/546 A61B8/4427 A61B8/582 A61B8/585 A61B2017/00734 A61B2090/502 A61N7/00 A61N2007/0078 A61N2007/0095		
代理人(译)	袁玥		
优先权	13/209385 2011-08-13 US 61/453771 2011-03-17 US		
其他公开文献	CN103458969A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">Sipo</a>		

## 摘要(译)

一种用于目标脑血管的非入侵性经颅超声血栓溶解的系统与方法，其确保超声波换能器关于目标的一步优化定位，而不需要反复定位和/或代表声波作用质量的反馈。该系统包括内建的安装配准构件，该安装配准构件是与头部的选定外部颅骨标记以唯一的对应性定义的，选定外部颅骨标记又明确地定义目标血管的位置。由于这种唯一的对应性，安装配准构件适于当该系统在头上定位进行超声血栓溶解时确保该系统的换能器阵列自动最优地与目标对准。在一种实现中，颅骨标记被选择成包括左和右耳上基点及鼻根，以便定义参考平面，并且对应的配准构件适于与参考平面有一个角度地定位系统的耳机。

