



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107660137 A

(43)申请公布日 2018.02.02

(21)申请号 201680031056.0

(22)申请日 2016.04.01

(30)优先权数据

62/142,096 2015.04.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/000523 2016.04.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/156989 EN 2016.10.06

(71)申请人 卡尔迪亚韦弗公司

地址 法国巴黎

(72)发明人 E·梅萨斯 M·佩尔诺

M·坦特尔 O·维尔曼

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.

A61B 8/12(2006.01)

A61B 8/08(2006.01)

A61N 7/02(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

A61B 17/00(2006.01)

A61B 34/20(2016.01)

A61B 34/30(2016.01)

A61B 90/00(2016.01)

A61N 7/00(2006.01)

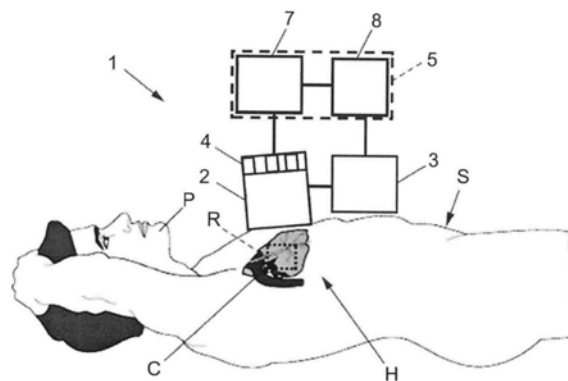
权利要求书3页 说明书18页 附图16页

(54)发明名称

用于治疗瓣膜病的方法和装置

(57)摘要

一种用于治疗或预防瓣膜病的装置,所述装置包括:-超声探头(2),其位于患者(P)的心脏(H)的外部,能够产生聚焦于所述心脏内部的超声波,并适用于在焦点处产生足以导致空化的压力,-成像装置(4),其用于实时绘制患者的心脏瓣膜的治疗区域(C),所述治疗区域包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶,-控制器(5、7、8),其配置为驱动超声探头发射聚焦超声波的序列,所述控制器进一步配置为操纵聚焦超声波,以对整个治疗区域进行扫描,从而软化治疗区域的组织。一种使用所述装置执行的用于治疗或预防瓣膜病的方法。



1. 一种用于治疗或预防瓣膜病的装置,所述装置包括:

-超声探头(2、6),其位于患者(P)的心脏(H)的外部,能够产生聚焦于所述心脏内部的超声波,并适用于在焦点处产生足以导致空化的压力,

-成像装置(4),其用于实时绘制患者的心脏瓣膜的治疗区域(A、C),所述治疗区域包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶,

-控制器(5、7、8),其配置为驱动超声探头发射聚焦超声波的序列,

所述控制器进一步配置为从通过所述成像装置获取的图像,对治疗区域的运动进行实时估计,以及针对所述治疗区域的运动,操纵由超声探头发射的聚焦超声波,以对整个治疗区域进行扫描。

2. 根据权利要求1所述的装置,其进一步包括搭载所述超声探头的机械臂(3),所述控制器配置为驱动所述机械臂来控制位于患者的心脏外部的超声探头的位置,以保持治疗区域在超声探头的可扫描区域内。

3. 根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其进一步包括测量装置,在控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列之后,所述测量装置适用于测量瓣膜狭窄的指标;所述控制器进一步配置为重复控制超声探头发射聚焦超声波的序列的步骤,并测量所述瓣膜狭窄的指标,直到所述指标超过预定义的阈值。

4. 根据权利要求3所述的装置,其中,所述测量装置是配置为测量血流动力学参数的多普勒成像仪,所述瓣膜狭窄的指标是所述血流动力学参数的函数。

5. 根据权利要求3所述的装置,其中,所述测量装置是配置为检测和估计瓣膜运动参数的成像装置,所述瓣膜狭窄的指标是所述瓣膜运动参数的函数。

6. 根据权利要求3所述的装置,其中,所述测量装置是配置为测量剪切波传播参数的剪切波成像仪,所述瓣膜狭窄的指标是所述剪切波传播参数的函数。

7. 根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述控制器配置为驱动超声探头以每秒20次发射到5000次发射的速率发射所述聚焦超声波的序列。

8. 根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述控制器配置为操纵所述聚焦超声波,以在0.1mm/s到10mm/s的移动速度来移动所述聚焦超声波的焦点。

9. 根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述控制器配置为以这样的方式操纵所述聚焦超声波,即治疗区域的点被包括在聚焦超声波的序列的聚焦超声波的数量M个的焦点中,所述数量M在1到1000个,优选地在2到1000个,甚至更优选在15到150个。

10. 根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述控制器配置为以这样的方式操纵所述聚焦超声波,即聚焦超声波的序列的焦点以大于0.1毫米的最小距离相互分离。

11. 根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述控制器配置为以这样的方式驱动超声探头,即由聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波所产生的压力脉冲的持续时间小于80微秒,优选地小于20微秒。

12. 根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述超声探头包含多个在反射腔(9)内的换能器(6),其中,所述控制器配置为驱动至少一个所述换能器在反射腔内发射发射信号,所述发射信号的持续时间小于10毫秒,优选地小于1毫秒。

13. 根据权利要求12所述的装置,其中,由所述至少一个换能器发射的、以产生所述聚焦超声波的发射信号的持续时间,比所述聚焦超声波在焦点处所产生的压力脉冲的持续时

间至少长十倍,优选地比所述压力脉冲的所述持续时间至少长百倍。

14.根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述控制器配置为驱动超声探头发射聚焦超声波,使得每束聚焦超声波在焦点处产生超过5MPa的峰值负压的峰值负压半周期,和/或超过10MPa的峰值正压的峰值正压半周期。

15.根据前述权利要求中的任一项所述的装置,其中,所述控制器进一步配置为接收心电图信号,并在心动周期中的特定时刻内驱动所述超声探头来发射聚焦超声波的序列,所述特定时刻是由所述心电图信号确定的。

16.一种用于治疗或预防瓣膜病的方法,其包括:

提供超声探头,所述超声探头位于患者的心脏外部,并能够产生在所述心脏内聚焦的超声波,

绘制患者的心脏瓣膜的治疗区域,所述治疗区域包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶,

控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列,

其中,N束聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波在所述聚焦超声波的焦点处产生足以导致空化的压力,

其中,N束聚焦超声波的序列的焦点扫描整个治疗区域,以软化治疗区域的组织。

17.根据权利要求16所述的方法,其中,所述控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列的步骤包括:

以预定义的发射速率来发射聚焦超声波的序列,以及

移动聚焦超声波的焦点以扫描整个治疗区域。

18.根据权利要求16所述的方法,其中,所述预定义的发射速率在每秒20次发射到每秒5000次发射。

19.根据权利要求17所述的方法,其中,所述聚焦超声波的焦点以预定义的移动速度来移动,所述预定义的移动速度在0.1mm/s到10mm/s。

20.根据权利要求16所述的方法,其中,由超声探头发射的聚焦超声波被操纵以扫描整个治疗区域。

21.根据权利要求20所述的方法,其中,N束聚焦超声波的序列使得治疗区域的点被包括在聚焦超声波的序列的聚焦超声波的数量M个的焦点中,所述数量M在1到1000个。

22.根据权利要求22所述的方法,其中,N束聚焦超声波的序列使得治疗区域的点被包括在聚焦超声波的序列的聚焦超声波的数量M个的焦点中,所述数量M在15到150个。

23.根据权利要求16所述的方法,其中,所述聚焦超声波的序列的焦点以大于0.1毫米的最小距离相互分离。

24.根据权利要求16所述的方法,其中,所述治疗区域覆盖至少9平方毫米的表面,所述表面是在垂直于心脏瓣膜的开口方向的平面进行测量的。

25.根据权利要求16所述的方法,其进一步包括:

在控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列后,测量瓣膜狭窄的指标,以及

重复控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列和测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤,直到所述指标超过预定义的阈值。

26.根据权利要求25所述的方法,其中,所述瓣膜狭窄的指标是血流动力学参数的函数,测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤包括多普勒成像。

27. 根据权利要求25所述的方法, 其中, 所述瓣膜狭窄的指标是瓣膜运动参数的函数, 测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤包括对瓣膜运动的估计。

28. 根据权利要求25所述的方法, 其中, 所述瓣膜狭窄的指标是剪切波传播参数的函数, 测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤包括剪切波成像。

29. 根据权利要求16所述的方法, 其进一步包括通过超声成像来对心脏瓣膜的治疗区域进行实时成像。

30. 根据权利要求16所述的方法, 其进一步包括机械地控制位于患者的心脏外部的超声探头的位置, 以保持治疗区域在超声探头的可扫描区域内。

31. 根据权利要求16所述的方法, 其中, 通过超声成像对包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶的治疗区域的运动进行实时估计, 并且针对治疗区域的所述运动, 操纵由超声探头发射的聚焦超声波, 以扫描整个治疗区域。

32. 根据权利要求16所述的方法, 其中, 由聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波所产生的压力脉冲的持续时间小于80微秒, 优选地小于20微秒。

33. 根据权利要求16所述的方法, 其中, 聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波是通过控制超声探头的至少一个换能器在超声探头的反射腔内发射发射信号产生的, 所述发射信号的持续时间小于10毫秒, 优选地小于1毫秒。

34. 根据权利要求18所述的方法, 其中, 由所述至少一个换能器发射的、以产生所述聚焦超声波的发射信号的持续时间, 比所述聚焦超声波在焦点处所产生的压力脉冲的持续时间至少长十倍, 优选地比所述压力脉冲的所述持续时间至少长百倍。

35. 根据权利要求16所述的方法, 其中, 聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波在焦点处产生超过5MPa的峰值负压的峰值负压半周期, 和/或超过10MPa的峰值正压的峰值正压半周期。

36. 根据权利要求16所述的方法, 其中, 所述治疗区域进一步包括心脏瓣膜的环的至少一部分。

37. 根据权利要求16所述的方法, 其中, 所述瓣膜病是瓣膜狭窄。

用于治疗瓣膜病的方法和装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗或预防瓣膜病的方法和装置,具体地,本发明涉及用于治疗或预防瓣膜狭窄的方法和装置。

背景技术

[0002] 瓣膜狭窄,也称为心脏瓣膜病或狭窄的(narrow)瓣膜,当形成心脏瓣膜瓣叶(leaflet)的组织变得更硬,从而收窄了瓣膜开口且流经瓣膜的血液量降低时发生。

[0003] 瓣膜狭窄可以发生在心脏的四个瓣膜中的任何一个:主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣或肺动脉瓣。

[0004] 瓣膜狭窄的已知原因之一是瓣膜瓣叶的纤维钙化变性,其中,一个或更多的瓣膜瓣叶钙化,因此增厚和硬化,导致了收窄的瓣膜开口。

[0005] 目前用于瓣膜狭窄的治疗主要涉及开腹或经皮手术,以利用机械的或基于组织的置换心脏瓣膜来置换心脏瓣膜。

[0006] 开腹手术是通过正中胸骨切开术完成的,并且涉及患者的心肺分流术。因此,开腹手术是大手术,其具有死亡或严重并发症的显著风险。此外,一大批高龄患者以及那些虚弱和/或有多种合并症的患者面临显著更高的手术风险,因此被排除在该方法的应用范围之外。

[0007] 已经开发了新的基于导管的方法,例如经皮主动脉瓣置换术,这消除了开胸手术的需要。然而,这些基于导管的方法仅适用于选定的患者群体,而且仍涉及死亡或严重并发症的显著风险。

[0008] 事实上,据估计,有超过30%的严重瓣膜狭窄患者被排除在开腹手术和经皮手术方法的应用领域之外。

[0009] 即使患者满足通过开腹手术或经皮手术来接受置换瓣膜的条件,机械的和基于组织的置换心脏瓣膜也都存在显著缺陷。

[0010] 机械瓣膜由热解碳制成,需要华法林抗凝剂的终生治疗,伴有出血的风险。虽然这样的出血事件很少,但它们往往是致命的。

[0011] 组织瓣膜(或“生物假体(bioprostheses)”)不需要抗凝治疗,这降低了出血的发生率。然而,组织瓣膜的寿命通常是10到15年,在较年轻的患者中通常更短。在这段时间后,瓣膜很可能会变性到需要置换的程度,而这又会带来死亡的显著风险。此外,组织瓣膜也容易经受瓣膜病;具体地,它们也可能会发展为纤维钙化变性,从而需要早期置换。

[0012] 因此,需要对瓣膜狭窄的治疗或预防,其涉及具有降低风险的侵入性较小的医疗干预,并需要在患者的长期恢复方面体现出好处的对瓣膜狭窄的治疗。

[0013] 本发明具有显著地改善这种情况的目的。

发明内容

[0014] 为了这个目的,根据本发明的一种用于治疗或预防瓣膜病的方法包括:

- [0015] 提供超声探头,所述超声探头位于患者的心脏外部,并能够产生在所述心脏内聚焦的超声波,
- [0016] 绘制患者的心脏瓣膜的治疗区域,所述治疗区域包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶,
- [0017] 控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列,
- [0018] 其中,N束聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波在所述聚焦超声波的焦点处产生足以导致空化的压力,
- [0019] 其中,N束聚焦超声波的序列的焦点扫描整个治疗区域,以软化治疗区域的组织。
- [0020] 本发明适用于对原生的瓣膜和基于组织置换的瓣膜(生物假体)的治疗。因此,除非另有说明,术语“心脏瓣膜”应解释为是既指原生的瓣膜,又指生物假体。
- [0021] 在一些实施方案中,可能还会使用以下特性中的一个或多个:
- [0022] -所述控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列的步骤包括:
- [0023] 以预定义的发射速率来发射聚焦超声波的序列,以及
- [0024] 移动聚焦超声波的焦点以扫描整个治疗区域;
- [0025] -所述预定义的发射速率在每秒20次发射到每秒5000次发射;
- [0026] -所述聚焦超声波的焦点以预定义的移动速度来移动,所述预定义的移动速度在0.1mm/s到10mm/s;
- [0027] -由超声探头发射的聚焦超声波被(机械地和/或电子地)操纵以扫描整个治疗区域;
- [0028] -N束聚焦超声波的序列使得治疗区域的点被包括在聚焦超声波的序列的聚焦超声波的数量M个的焦点中,所述数量M在1到1000个,优选地在2到1000个,甚至更优选地在15到150个,优选地约为100个;
- [0029] -所述聚焦超声波的序列的焦点以大于0.1毫米的最小距离相互分离;
- [0030] -所述治疗区域覆盖至少9平方毫米的表面,优选地所述治疗区域覆盖至少25平方毫米的表面,所述表面是在垂直于心脏瓣膜的开口方向的平面进行测量的;
- [0031] -所述方法进一步包括:
- [0032] 在控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列后,测量瓣膜狭窄的指标,以及
- [0033] 重复控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列和测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤,直到所述指标超过预定义的阈值;
- [0034] -所述瓣膜狭窄的指标是血流动力学参数的函数,测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤包括多普勒成像;
- [0035] -所述瓣膜狭窄的指标是瓣膜运动参数的函数,测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤包括对瓣膜运动的估计;
- [0036] -所述瓣膜狭窄的指标是剪切波传播参数的函数,测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤包括剪切波成像;
- [0037] -所述方法进一步包括通过超声成像来对心脏瓣膜的治疗区域进行实时成像;
- [0038] -所述方法进一步包括机械地控制位于患者的心脏外部的超声探头的位置,以保持治疗区域在超声探头的可扫描区域内;
- [0039] -通过超声成像对包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶的治疗区域的运动进行实时估计,并且针对治疗区域的所述运动,操纵由超声探头发射的聚焦超声波,以扫描整个治疗区

域；

[0040] -由聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波所产生的压力脉冲的持续时间小于80微秒,优选地小于20微秒,甚至更优选地小于5微秒；

[0041] -聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波是通过控制超声探头的至少一个换能器在超声探头的反射腔内发射发射信号来产生的,所述发射信号的持续时间小于10毫秒,优选地小于1毫秒；

[0042] -由所述至少一个换能器发射的、以产生所述聚焦超声波的发射信号的持续时间,比所述聚焦超声波在焦点处所产生的压力脉冲的持续时间至少长十倍,优选地比所述压力脉冲的所述持续时间至少长百倍；

[0043] -聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波在焦点处产生超过5MPa的峰值负压的峰值负压半周期,和/或超过10MPa的峰值正压的峰值正压半周期；

[0044] -所述治疗区域进一步包括心脏瓣膜的环的至少一部分；

[0045] -所述瓣膜病是瓣膜狭窄。

[0046] 本发明的另一个目的是一种用于治疗或预防瓣膜病的装置,所述装置包括：

[0047] 超声探头,所述超声探头位于患者的心脏外部,并能够产生在所述心脏内聚焦的超声波，

[0048] 用于绘制患者的心脏瓣膜的治疗区域的装置,所述治疗区域包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶，

[0049] 用于控制超声探头发射N束聚焦超声波的序列的装置,其中,N束聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波在所述聚焦超声波的焦点处产生足以导致空化的压力,其中,N束聚焦超声波的序列的焦点扫描整个治疗区域,以软化治疗区域的组织。

附图说明

[0050] 本发明的其它特征和优点,将从对作为非限定性示例提供的数个实施方案和所附图的以下描述中很容易显现。

[0051] 在附图中：

[0052] -图1显示了患者的心脏,患者是哺乳动物,例如人。

[0053] -图2A显示了根据本发明的一个实施方案的用于治疗瓣膜狭窄的装置。

[0054] -图2B显示了根据本发明另一个实施方案的用于治疗瓣膜狭窄的装置。

[0055] -图2C是根据本发明的一个实施方案的图2B的装置的超声探头的细节图示。

[0056] -图3显示了根据本发明的一个实施方案的图2A的装置的超声探头的细节。

[0057] -图4是根据本发明的一个实施方案的治疗瓣膜狭窄的方法的流程图。

[0058] -图5A至图5D是根据本发明的各个实施方案的不同的超声探头的示意图。

[0059] -图6显示了用于在体外试验本发明的方法的实验装置。

[0060] -图7显示了用于在体内试验本发明的方法的实验装置。

[0061] -图8、图9和图10是进行本发明的方法之后在体外测量的经瓣膜阶差的图。

[0062] -图11显示了在应用本发明的方法之前、期间和之后在体内获取的超声心动图(echocardiography)的图像。

[0063] -图12显示了在体内获取的实验结果。

[0064] -图13至图15显示了通过剪切波弹性成像来测量的,经受本发明的方法的生物假体的硬度降低。

[0065] -图16显示了经受本发明的方法的人钙化的主动脉生物假体的组织学样本,并显示了本发明的方法对钙化的作用。

[0066] -图17显示了本发明的方法对猪心包的作用。

[0067] -图18显示了在根据本发明的一个实施方案的方法中使用的ECG门控。

[0068] 在不同附图上,相同的附图标记指定相同或类似的元素。

具体实施方式

[0069] 图1显示了患者的心脏H,患者是哺乳动物,例如人。心脏包括决定了血液流经心脏的途径的4个心脏瓣膜C1、C2、C3、C4:二尖瓣C1、三尖瓣C2、主动脉瓣C3和肺动脉瓣C4。

[0070] 通过在瓣膜每侧的血压差异,打开或关闭弯垂(incumbent),每个心脏瓣膜C只允许血液沿一个方向流经心脏H。

[0071] 更准确地说,每个心脏瓣膜C包括瓣叶L(也称为尖瓣(cusp)),瓣叶L是能够关闭在一起的薄组织层,以密封瓣膜和防止回流,也能够被推开(即弯曲)以允许血液流动。二尖瓣C1通常有两个瓣叶L,而另外三种心脏瓣膜C2、C3、C4通常有三个瓣叶L(对每个心脏瓣膜,图1只显示了两个瓣叶)。这些瓣叶被固定在心脏瓣膜C的环上,该环是由纤维组织组成的环圈,并在心脏瓣膜C周围形成部分或完整的瓣膜环圈。

[0072] 当心脏瓣膜C收窄时,发生瓣膜狭窄。任何心脏瓣膜C都能够受到影响,导致所谓的二尖瓣狭窄、三尖瓣狭窄、肺动脉瓣狭窄或主动脉瓣狭窄。

[0073] 瓣膜狭窄可以由不同的原因引起,并可以是先天的(天生的)或后天的。瓣膜狭窄对患者的生命造成严重的威胁。例如,在主动脉狭窄的情况下,据估计,在没有修复的情况下,五年内死亡的可能性约为50%,而在10年内死亡的可能性约为90%。

[0074] 在发达国家,瓣膜狭窄的主要原因是与年龄相关的进行性瓣膜钙化。据估计,65岁以上人群中约有2%,75岁以上的人群中约有3%,85岁以上的人群中约有4%的人受到这种病症的影响。

[0075] 目前,该过程被理解为涉及一个或数个心脏瓣膜C的瓣叶L硬化和增厚,因此,心脏瓣膜的开口表面降低。

[0076] 心脏瓣膜瓣叶L是薄组织层,其厚度通常约为0.5-1.5mm。随着患者的衰老,瓣叶L的厚度可以增加至约3-5mm,并伴有瓣叶的相关硬化。

[0077] 心脏瓣膜瓣叶L是双界面:液体-组织-液体界面。因此,它的特性和行为与块状组织(bulk tissue)和单组织-液体界面(例如,血管壁)有很大的不同。

[0078] 不同于通常可以无风险的脱落或侵蚀的组织-液体界面,瓣叶的侵蚀会导致瓣叶穿孔的高风险,从而破坏其密封功能。

[0079] 与块状组织不同的是,心脏瓣膜瓣叶是薄的移动元件,在心动周期内以高频率来打开和关闭。

[0080] 本发明考虑了这样的特性和特定行为。

[0081] 我们现在还参照图2A、图2B、图2C、图3和图4。图2A、图2B和图2C显示了根据本发明的数个实施方案的用于治疗瓣膜狭窄的装置1。图3详细显示了根据本发明的实施方案的装

置。图4详细显示了根据本发明的实施方案的治疗瓣膜狭窄的方法。

[0082] 装置1包括超声探头2。超声探头2位于患者P的心脏外部,并布置为能够产生在所述患者P内聚焦的超声波。可以在图4所示的方法的步骤200中提供超声探头2。

[0083] 如图3所示,超声探头2包括至少一个能够产生聚焦超声的超声换能器。

[0084] 超声探头2可以进一步包括反射腔9。然后,超声换能器6可以布置为在反射腔9内发射出发射信号,以在患者P内产生聚焦超声波。

[0085] 如图2A所示,超声探头2可以布置于患者外部,例如,接触患者P的皮肤S,具体地,接近患者P的心脏H。以这种方式,根据本发明的方法可以是非侵入性的。

[0086] 在另一个实施方案中,如图2B和图2C所示,超声探头2可以引入患者P的食管O内,并接近患者P的心脏H。

[0087] 在未在附图中显示的又一个实施方案中,患者的皮肤和/或骨骼可以在初步外科手术期间被推到一边,从而超声探头2可以布置得更接近心脏H。在一个变体中,超声探头2也可以引入患者的皮肤和/或骨骼下,以被布置得接近心脏H。例如,可以进行胸骨切开术,而可以使超声探头2接触患者的心脏外壁。

[0088] 装置1还包括装置4——例如成像装置,更具体地,超声扫描(ultrasonography)(回波描记(echography))探头——用于绘制患者P的心脏瓣膜V的治疗区域R,治疗区域R包括至少一种心脏瓣膜V的瓣叶L。

[0089] 所述至少一种心脏瓣膜V的瓣叶L可以是钙化的瓣叶,具体地,在用于治疗瓣膜病的方法的情况下。

[0090] 至少一种瓣叶L也可以是硬化的瓣叶,例如,在用于预防瓣膜病的方法的情况下。

[0091] 治疗区域R也可以包括心脏瓣膜的环的至少一部分,具体地,包括环的硬化或钙化部分。

[0092] 在本发明的一个实施方案中,用于绘制的装置4可以是超声成像阵列,具体地,可以是用于产生聚焦超声波的超声探头2的换能器阵列6,如图2A所示。

[0093] 在一个变体中,用于绘制的装置4可以包括在超声探头2中集成的超声成像阵列4,并与用于产生聚焦超声波的换能器阵列6分离。

[0094] 在图2C中详细显示了这样的实施方案的一个示例,其中导管超声探头2的中心元件4包括用于绘制的装置4的超声成像阵列4,周围元件6包括用于产生聚焦超声波的换能器阵列6。

[0095] 在图2C的示例中,中心元件4具有圆盘的形状,但是它也可以呈现矩形的形状或者另一合适的形状。此外,周围元件6显示为圆形的环的形状,但可以采用其它合适的形状,例如,矩形环圈或圆点。

[0096] 周围元件6可以被划分为数个元件,例如数个可以独立控制的同心环圈6。

[0097] 超声成像阵列4可以在不同的成像模式下获取图像,例如A模式、B模式、CW-多普勒、PW-多普勒、彩色多普勒、能量多普勒、M模式、谐波成像、剪切波成像、弹性成像、组织应变成像,这个列表是非限制性的。

[0098] 在本发明的其它实施方案中,用于绘制的装置4可以包括,例如CT扫描装置、X射线成像装置或MRI装置。

[0099] “绘制”是指在绘制步骤200中,获取了治疗区域R的数字图像。例如,数字图像可以

存储在存储器中。因此,可以通过例如超声成像、CT扫描、X射线成像或MRI来获取治疗区域R的数字图像。

[0100] 治疗区域R可以覆盖至少25平方毫米的表面,所述表面是在垂直于心脏瓣膜V的开口方向D的平面P进行测量的。

[0101] “开口方向”是指当心脏瓣膜V如图1所示开口时,血液流经所述瓣膜的总的方向D。

[0102] 如图1所示,装置1还包括超声探头2的控制器5。

[0103] 我们现在还参照图3,根据本发明实施方案,图3显示了图2中的超声探头2的细节。

[0104] 超声换能器阵列6可以包括数十到数百个换能器6。阵列6可以是线性阵列,换能器沿所述阵列的纵轴并排布置。阵列6也可以是二维阵列,从而发射三维聚焦波。

[0105] 然后,超声探头2的控制器5可以包括,例如:

[0106] -电子系统7,其能够命令换能器阵列6发射超声波,如有需要,命令换能器阵列6获取超声信号;以及

[0107] -微型计算机8,其用于控制电子系统7。

[0108] 如图3所示,电子系统7可以包括,例如:

[0109] -n个数字/模拟转换器(E_1-E_n),它们独立地连接至换能器阵列6的n个换能器(T_1-T_n);

[0110] -n个缓冲存储器(M_1-M_n),它们分别连接至n个数字/模拟转换器;

[0111] -中央处理器(CPU),其与缓冲存储器和微型计算机8进行通信;

[0112] -存储器(M),其连接至中央处理器;

[0113] -数字信号处理器(DSP),其连接至中央处理器。

[0114] 换能器 T_1-T_n 相互独立地由中央处理器进行控制。

[0115] 根据本发明的方法的步骤400,控制器5控制超声探头2,以发射出N束聚焦超声波的序列(sequence)。

[0116] 超声探头2发射聚焦超声波,其在患者P的心脏H的组织内产生负压。

[0117] 更准确地说,超声探头2是被控制的,从而N束聚焦超声波的序列的每束聚焦超声波都会在焦点处产生足以导致空化(cavitation)的压力脉冲。焦点可以精确地定义为超声压力超过空化阈值的体积。

[0118] 产生的空化可以在聚焦超声波的焦点处形成气泡云。当声强或压力超过了组织的阈值(空化阈值)时,发生这种声空化现象。

[0119] 为了这个目的,例如,超声探头2可以发射聚焦超声波,聚焦超声波在其焦点处产生超过5MPa的峰值负压的峰值负压半周期,例如,呈现高于10MPa的绝对值。

[0120] 在聚焦超声波的焦点上,聚焦超声波的峰值正压半周期也可以超过10MPa的峰值正压,例如,呈现高于50MPa的绝对值。

[0121] 由每束聚焦超声波在焦点处产生的压力脉冲的持续时间可以小于80微秒,甚至小于20微秒。

[0122] 在一个示例中,每束聚焦超声波的持续时间小于5微秒。

[0123] 以这种方式,N束聚焦超声波的序列不会加热心脏的组织,从而防止破坏心脏瓣膜和心脏的周围结构。

[0124] 因此,本发明的方法和装置防止对心脏组织的侵蚀和加热,并保护心脏瓣膜周围

的结构。

[0125] 聚焦超声波的序列还使得N束聚焦超声波的序列的焦点k扫描整个治疗区域R。

[0126] “扫描整个治疗区域”是指N束聚焦超声波的序列的焦点k的中心被布置为,以将每个焦点k的中心与其最邻近的焦点进行分离的给定最小距离和将每个焦点k的中心与其最邻近的焦点进行分离的给定最大距离,填充整个治疗区域R。

[0127] 每个焦点的中心可以是以小于1毫米的给定最大距离来与其最邻近的焦点进行分离。

[0128] 在一个实施方案中,聚焦超声波的序列的每个焦点的中心,可以以大于0.1微米(例如,大于0.1毫米)的最小距离来相互分离。

[0129] 在一个变体中,聚焦超声波的序列的一些聚焦超声波可以呈现具有在治疗区域R内相同位置的焦点。

[0130] 聚焦超声波的序列的聚焦超声波可以是周期性间隔的,或者可以在治疗区域R的一些预定义的位置上分组。

[0131] 图3显示了N束聚焦超声波的序列的焦点k的中心的示例。作为非限制性示例,以连接焦点k的中心的虚线箭头显示了N束聚焦超声波的序列的发射顺序。

[0132] 根据本发明的一些实施方案,邻近焦点可以重叠;除非另有说明,否则它们的中心之间的最大距离可以小于它们的宽度。这确保了治疗区域R(或至少是治疗区域R的连接子集(*connected subset*))的所有点至少一次地暴露于强度足以引起空化的超声波。

[0133] 根据本发明的替代实施方案,邻近的焦点可以不重叠,它们的中心会以比它们的宽度更大的距离分开。在这种情况下,只有治疗区域R的离散位置至少一次地暴露于强度足以引起空化的超声波。

[0134] 也可以遵循混合方法,其中,一些邻近的焦点重叠,而另一些则不重叠。

[0135] 通过使用这种N束聚焦超声波的序列,可以软化钙化的心脏瓣膜瓣叶L的组织,同时防止对所述组织的侵蚀并因此导致心脏瓣膜L的刺孔(*puncture*)。

[0136] 因此,可以恢复患者中的瓣叶移动性(*mobility*)和瓣膜功能。

[0137] 图3显示了适用于发射这样高强度的受控聚焦超声波的超声探头2。

[0138] 在所示的实施方案中,超声探头2包括反射腔9和至少一个换能器6。

[0139] 反射腔9可以填充液体10(例如,水),超声换能器阵列6位于反射腔9内。反射腔9包括由形成声波的高度反射界面的材料制成的壁,例如将腔内含有的液体与腔外的空气分离的薄膜。

[0140] 直接地通过在腔壁的窗口9a或者通过安装在窗口9a上的声透镜13,反射腔9可以在其端部之一与患者P接触。

[0141] 反射腔9可以进一步包括多散射介质11,其适用于被超声换能器所发射的声波穿过,然后所述波到达患者的身体。多散射介质11能够引起所述声波的多次散射。

[0142] 例如,多散射介质11位于反射腔9的窗口9a附近,包括大量散射体12,例如数十到数千个散射体12。

[0143] 散射体12适用于散射声波,并且有利地在多散射介质11中随机或非周期性地分布,这意味着它们的分布不展示周期性结构。因此,散射体8a可以展示出这样的表面,其与反射腔的介质相比,在阻抗方面具有显著差异。

[0144] 散射体12可以具有垂直杆的一般形状,其通过框架被保持在适当的地方或附接至反射腔的壁。或者,散射体12可以采用珠子、颗粒或圆柱体的形式,并通过泡沫、弹性体或三维框架保持在适当的地方,从而将它们分布在空间的所有三个维度中,以形成多散射介质11。

[0145] 例如,散射体12可以具有这样的横截面,其大体上介于在反射腔中的波的波长的0.1到5倍,例如介于所述波长的0.5到1倍。所述横截面应理解为垂直于散射体12的延伸方向和/或在多散射介质11中最长的延伸方向截取的截面。

[0146] 散射体12可以分布于多散射介质11中,从而,对于具有约1MHz的中心频率的声波,它们在横向于散射体12的延伸方向Z的多散射介质11的截面中的表面密度是每平方厘米十个左右的散射体12,例如,每平方厘米十八个声散射体12。

[0147] 在三维多散射介质的情况下,散射体12可以分布在多散射介质11中,使得它们在多散射介质11中的体积填充密度在1%到30%。

[0148] 多散射介质11沿波的传播方向的长度可以是数厘米,例如,两厘米。

[0149] 超声换能器的阵列6可以布置在反射腔9的一面,面对在患者的身体上的窗口开口,或者可以定向为以相对于腔延伸方向Y的一定角度(例如,60°),向多散射介质11发射波。

[0150] 这样的反射腔9形成了反射器(reverberator),同时允许,

[0151] -精确控制由超声探头2所发射的超声波的焦点位置,并且

[0152] -以超过20dB来放大由超声换能器阵列6所产生的声波的压力。

[0153] 为了这个目的,在进行根据本发明的治疗方法之前,可以实施超声探头2的校准100或学习步骤100。

[0154] 这样的校准可以涉及单个发射信号 $e_{ik}(t)$ 矩阵的确定,从而产生聚焦于治疗区域R的靶标点k的聚焦超声波 $s(t)$,阵列6的每个换能器i发射一种发射信号:

[0155] $S_i(t) = e_{ik}(t) \otimes s(t)$ 。

[0156] 这些单个发射信号是可以通过计算(例如,使用空-时逆滤波方法)来确定的、或者可以在初步学习步骤100中实验性地确定的超声信号。

[0157] 在这样的学习步骤100的示例中,超声脉冲信号可以由依次放置于一系列靶标点k的水听器来发射,靶标点k在放置在与超声探头2接触的一定体积的液体中。由阵列6的每个换能器i从所述超声脉冲信号的发射接收到的信号 $r_{ik}(t)$ 被捕捉。然后,信号 $r_{ik}(t)$ 由模拟数字转换器来进行转换,并存储于连接至处理器CPU的存储器中,然后处理器CPU通过所述接收的信号的时间反转来计算单个发射信号 $e_{ik}(t)$ 。

[0158] $e_{ik}(t) = r_{ik}(-t)$ 。

[0159] 然后,当要将一个或更多个聚焦超声波聚焦于治疗区域R内的预定义的靶标点k时,超声探头2被放置为接触患者P,并且由阵列6的每个换能器i来发射发射信号 $S_i(t)$,以产生聚焦超声波:

[0160] $S_i(t) = e_{ik}(t) \otimes s(t)$ 。

[0161] 为了产生聚焦超声波的序列的聚焦超声波,阵列6的每个换能器发射的发射信号的持续时间,可以小于10毫秒,具体地,可以小于1毫秒。

[0162] 由所述聚焦超声波在焦点处产生的压力脉冲的持续时间可以比由阵列6的每个换

能器发射的发射信号的持续时间至少短10倍,并且优选地至少短百倍。除非另有说明,为了产生聚焦超声波的序列的聚焦超声波,阵列6的每个换能器发射的发射信号的持续时间可以比由所述聚焦超声波在焦点处产生的压力脉冲的持续时间至少长十倍,优选地比所述压力脉冲的持续时间至少长百倍。

[0163] 因此,压力脉冲的持续时间可以小于1毫秒,优选地小于100微秒,甚至更优选地小于100微秒;例如,发射信号可以具有约为800微秒的持续时间,而在焦点处的压力脉冲可以具有小于5微秒的持续时间。

[0164] 不同的超声探头也可以用来执行本发明方法。图5A至图5D显示了这样的探头的不同示例性实施方案。

[0165] 图5A的超声探头61,包括4个反射腔91、92、93、94的组件,每个都类似于图3中的反射腔,组件形成了正方形。成像阵列4位于组件的中心。反射腔通过各自的填充了凝胶的塑料袋(未显示)来联接至患者的身体,而成像阵列4几乎直接与塑料袋接触(实际上,插入连接袋子的塑料薄片和薄的凝胶层)。

[0166] 图5B的超声探头包括多元件换能器62,多元件换能器62由数十个或数百个独立驱动的基本换能器(elementary transducer)的二维阵列TA组成(其中之一由附图标记IT来指定)。成像阵列4可以位于多元件换能器的中心,以便直接或几乎直接地与患者的身体进行接触。这个实施方案使得可以电子地操纵(steer)聚焦超声波,就像基于反射腔的实施方案一样;这个实施方案的主要缺点是控制器5的复杂性,控制器5必须包括数十个或数百个用于单个基本换能器的独立的功率驱动器。

[0167] 图5C显示了简单得多的超声探头,其基于凹形单元件换能器63,将超声波聚焦在固定深度上。成像探头4位于单元件换能器的中心。在这种情况下,聚焦超声波必须机械地操纵,例如,通过沿三轴位移换能器。一个显著缺点是,为了使换能器沿轴向位移,成像阵列不能保持与患者的身体直接接触;于是,必须通过显著深度的匹配凝胶来进行成像,这降低了所获取的图像的质量。

[0168] 图5D显示了环阵列换能器64,它由有限数量(通常是5到20个,在附图的示例中为10个)的同心的超声环换能器64a至64j组成。用适当的相位差来驱动环换能器,可以使超声波聚焦到可调节的深度。平面扫描是通过移动换能器来机械地进行的。成像探头4位于最内的环元件的中心。与图5B中的情况相比,由于功率驱动器的数量降低,所以驱动器5的复杂性要小得多;此外,与图5C中的情况不同的是,由于是电子地进行沿轴向的扫描,所以成像探头可以与患者的身体保持接触。文件US 5,520,188公开了这一类型的环阵列换能器。

[0169] 可以优化适用于本发明的超声探头,以将超声能量聚焦于预定义的区域,预定义的区域称为可扫描区域E,如图3所示。

[0170] 可扫描区域E是通过超声探头进行的超声能量聚焦更有效和/或被校准的患者身体的区域。

[0171] 可以在提到的初步学习步骤中预定义可扫描区域E。例如,在初步学习步骤中,可扫描区域可以由依次放置水听器的靶标点k的系列来进行定义。

[0172] 根据本发明的方法,也可以包括心脏瓣膜的实时成像500,以绘制治疗区域。在这个实施方案中,心脏瓣膜的实时成像步骤可以进一步允许绘制超声探头的可扫描区域。

[0173] 于是,患者心脏外部的超声探头位置的机械控制600,可以用于将治疗区域保持在

超声探头的可扫描区域内。

[0174] 为了这个目的,超声探头2可以安装在机械臂3(或者,保持器)上,从而能够控制超声探头2相对于患者的心脏H位置的位置。由控制器5驱动的机械臂3可以控制超声探头的位置,以将治疗区域保持在超声探头的可扫描区域内。

[0175] 我们现在将更详细地描述如何通过选择每个聚焦超声波的时序、持续时间和焦点位置来获取心脏瓣膜瓣叶L的组织的受控软化。

[0176] 在图4所示的根据本发明的治疗方法的一个实施方案中,聚焦超声波的序列因此以预定义的发射速率来发射,而聚焦超声波的焦点被移动以扫描整个治疗区域R。

[0177] 例如,预定义的发射速率可以在每秒20次发射到每秒5000次发射,优选地每秒50次发射至每秒1000次发射。在一个示例中,发射速率可以是约每秒100次发射。在另一示例中,发射速率可以是约每秒250次发射。

[0178] 聚焦超声波的焦点可以以预定义的移动速度移动,以扫描整个治疗区域。预定义的移动速度可以在0.1mm/s至10mm/s,优选地约为1mm/s。

[0179] 在本发明的一个实施方案中,超声探头2所发射的聚焦超声波可以被操纵以扫描整个治疗区域R。

[0180] 例如,图3所示和在此之前描述的超声探头2,可以电子地操纵聚焦超声波以扫描整个治疗区域R。

[0181] “电子地操纵聚焦超声波”是指在不物理地移动超声探头2,选择聚焦超声波焦点的依次位置,这意味着不物理地移动超声探头2,而是通过控制超声探头2的换能器6的发射信号,可以移动由超声探头2发射的聚焦超声波的焦点。

[0182] 或者或此外,超声探头2的位置可以被机械地控制600,例如,针对治疗区域的所述运动来使用机械臂3或不同的机械致动器,以便扫描整个治疗区域。

[0183] 实时成像500也可以用来估计治疗区域R相对于超声探头2的运动;在心脏瓣膜的情况下,治疗区域的运动主要是由呼吸和心跳的结合引起的。于是,超声探头2所发射的聚焦超声波可以针对治疗区域的所述运动来操纵,以便扫描整个治疗区域。除非另有说明,实时成像500可以允许对待治疗的瓣膜进行实时跟踪。在R.M.Miller等人的文章“Histotripsy cardiac therapy system integrated with real-time motion correction”(Ultrasound in Med.&Biol,第39卷,N0.12,2362-2373页,2013)中讨论了适用于本发明的跟踪算法。另一适合的跟踪算法描述于M.Pernot等人“3-D real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy”(Ultrasound in Med Biol,2004,30,9,1239-1249)。

[0184] 以这种方式,治疗区域R的运动可以通过电子地操纵聚焦超声波和/或对超声探头2的位置的机械控制来补偿。

[0185] 更准确地说,聚焦超声波发射可以通过以下过程来驱动,由控制器5执行:

[0186] 1. 成像阵列4被调整至超声换能器阵列6,以便实时提供治疗区域(心脏瓣膜或其部分)的图像。

[0187] 2. 成像阵列4和超声换能器阵列6被一同校准,以便聚焦超声波发射位于由成像阵列提供的可视治疗区域中。

[0188] 3. 由于成像阵列提供的图像流,图像处理算法实时跟踪心脏瓣膜:

[0189] 3.1该算法的第一步是依赖用户的,包括在给定的固定图像中分割心脏瓣膜的位置,显示处于关闭状态的心脏瓣膜。该第一步的结果将被称为初始瓣膜分割。

[0190] 3.2该算法的第二步骤是自动的,包括利用初始瓣膜分割在实时超声图像流中检索和跟踪心脏瓣膜。该步骤基于与对象跟踪有关的现有技术算法,例如,基于区域的、基于轮廓的、基于模板的方法;参见例如,以上引用的M.Pernot等人(2004)和R.M.Miller(2013)的文章。

[0191] 3.3该算法的第三步骤包括实时提供关于心脏瓣膜上或心脏瓣膜外的焦点位置的精确信息。该信息将以置信度(confidence)的百分比给出。如果置信度的百分比过低,出于安全原因,将停止超声波发射。否则,超声波发射是经过授权的,并且如有需要,超声探头6可以被电子地和/或机械地操纵,以便将焦点的位置调整至瓣膜上。

[0192] 通常,控制器5将被配置为进行聚焦超声波的电子和/或机械操纵,以便扫描待治疗的靶标区域,同时治疗期间跟踪其运动。相反,在以上引用的R.M.Miller等人的文章中,跟踪是用来保持超声脉冲聚焦于心脏的同一点。

[0193] 在治疗区域内,可以预定义多个(N个)连续声透射时间 t_1-t_N ,和/或多个(N个)空化位置 P_1-P_N 。

[0194] 在一个变体中,连续声透射时间和空化位置可以计算为对应于焦点的移动速度,焦点的移动速度在0.1mm/s到10mm/s,优选地约为1mm/s。

[0195] 或者,连续声透射时间和空化位置可以计算为对应于焦点的替代轨迹,然后可以对应于高于10mm/s的焦点的移动速度。

[0196] 正如上面已提到的,N束聚焦超声波的序列的每个焦点的中心,可以以短于聚焦超声波焦点的直径(更一般地,宽度)的最小距离来相互分离。

[0197] 以这种方式,治疗区域的点可以被包括在数个聚焦超声波的焦点中,治疗区域的每个点被包括在至少一个聚焦超声波的焦点中。作为非限制性的示例,聚焦超声波的焦点的直径可以约为1mm。

[0198] N束聚焦超声波的序列可以使得治疗区域的点被包括在聚焦超声波的序列的聚焦超声波的数量M个的焦点中,所述数量M在1至1000个,优选地在2至1000个,优选地约为100个。

[0199] 或者,N束聚焦超声波的序列的至少一些焦点的中心,可以以长于聚焦超声波焦点的直径(更一般地,宽度)的最小距离来相互分离。以这种方式,至少在治疗区域的一些点可以不被包括在任何聚焦超声波的焦点内。在一些情况下,N束聚焦超声波的序列的每个焦点的中心,可以以长于聚焦超声波焦点的直径(更一般地,宽度)的最小距离来相互分离。

[0200] 如图4所示,根据本发明的方法也可以包括在发射聚焦超声波的序列之后,使用测量装置(在一些实施方案中,测量装置可以是或包括成像阵列4本身)用于测量瓣膜狭窄的指标的步骤700。

[0201] 在本发明的一个实施方案中,瓣膜狭窄的指标是血流动力学参数的函数。例如,血流动力学参数可以是穿过心脏瓣膜的心脏压力阶差,或者是穿过心脏瓣膜的血流速度。这些参数可以使用例如米勒导管(Millar Catheter)的Swan-Ganz导管来测量。然而,因为它具有侵入性,所以这种导管的使用不是优选的。

[0202] 在另一个实施方案中,可以通过使用多普勒成像来测量穿过心脏瓣膜的血流速

度,确定血流动力学参数。多普勒成像可以由多普勒成像仪进行,多普勒成像仪可以包括成像阵列4,或专用成像装置。

[0203] 在可以与先前的实施方案相结合的另一个实施方案中,瓣膜狭窄的指标可以是剪切波传播参数的函数。因此,在这个实施方案中,测量瓣膜狭窄的指标的步骤可以包括,例如在文件US-B2-7 252 004中所描述的那样,利用剪切波成像装置来执行剪切波成像步骤。

[0204] 在可以与先前的实施方案中的一个或两个相结合的又一个实施方案中,瓣膜狭窄的指标可以是瓣膜运动参数的函数。那么,测量所述瓣膜狭窄的指标的步骤可以包括对瓣膜运动(例如,通过多普勒成像获取的)的估计。

[0205] 然后,在两个实施方案中,瓣膜狭窄的指标可以与预定义的阈值进行比较800。以这种方式,可以评估根据本发明的方法的进展。预定义的阈值可以代表要达到的组织柔软度。

[0206] 然后,在本发明的一个实施方案中,至少控制超声探头来发射N束聚焦超声波的序列的步骤400和测量瓣膜狭窄的指标的步骤700可以重复,直到瓣膜狭窄的指标达到或超过预定义的阈值。

[0207] 因此,可以发射N束聚焦超声波的数个系列,并被控制步骤分隔,以评估心脏的心脏瓣膜组织的状态和它的发展。

[0208] 本发明的方法已经用实验方法进行了试验。

[0209] 为了这个目的,使用在人上外植(explant)的Carpentier-Edwards Perimount Magna™主动脉瓣生物假体作为心脏钙化瓣膜的模型。外植的指征是显著的钙化狭窄。在外植后,每个瓣膜被立即固定在0.6%的戊二醛中。在每次实验前,瓣膜浸入生理盐水血清(0.9%NaCl)中5分钟,连续3次。

[0210] 该方案与机构指南(法国国家研究参考编号:02255.02)一致。

[0211] 1.25MHz的聚焦单元件换能器(Imasonic®, Besançon,法国),在下文中称为“治疗换能器”,被用于产生聚焦超声波。它具有100mm的焦距(焦距比数(f-number)=1)。这个换能器是由高压放大器驱动的。治疗换能器被用于产生10周期的脉冲,每周期长8μs,以100Hz的脉冲重复频率(PRF)来传输。据估计,焦点处的压力峰值振幅为70MPa和-19Mpa,分别为正峰值和负峰值。

[0212] 3D超声心动图被用于指导和监测治疗。使用了IE33(Philips™)扫描仪和X5-1探头(xMATRIX™阵列,3MHz,3040个带有形成微波束的元件)。成像探头是通过位于治疗换能器中心的孔固定的。治疗换能器的焦点被放置于成像探头的中心轴上,深度为100mm。在整个手术中使用双平面成像模式,两个成像平面设置在90°。在这两个成像平面中,可见组织摧毁术焦点。治疗换能器和成像探头的组合被称为“治疗装置”。同样的材料被用于体外和体内的手术。

[0213] 对于所有的手术,都应用了10分钟的超声波的序列,并重复直到3束连续序列的经瓣膜阶差达到稳定。治疗装置由3轴电机控制,以用于在整个瓣膜上连续地和均匀地扫描超声。

[0214] 为了评估应用聚焦超声波所引起的生物力学性能的变化,采用了剪切波弹性成像,这是一种用于对软组织的硬度进行非侵入性评估的基于超声的工具。具有线性探头(SL10-2)的Aixplorer超声成像系统(Aixplorer™,Supersonic Imagine,普罗旺斯地区艾

克斯 (Aix-en-Provence), 法国) 被用于评估每个瓣膜瓣叶的硬度。以“渗透 (penetration)”设置使用 Aixplorer 扫描仪的剪切波弹性成像模式 (SWE™), 对每个瓣叶进行了三次获取。在每次获取之后, “QBox™”感兴趣的区域 (平均直径为 1mm) 被放置在弹性图像中, 以获取平均硬度值。

[0215] 图6显示了体外手术的设置。生物假体A放置于治疗装置B的正前方, 治疗装置B包括换能器6和成像探头4, 两者都浸在脱气水中。3轴电机3AM被用于调整治疗装置6的位置。人工心脏泵C (Harvard Apparatus Pulsatile Blood Pump®) 引起通过瓣膜的脉动流。流速应用为每分钟3L、4L和5L, 由流量传感器D (小型流量计工具包 (Small flow Meter Kit), Atlas scientific®; 精度 $\pm 1\text{ml/min}$) 监测。水。经瓣膜压力阶差估计为:

[0216] -应用伯努利方程 $[\Delta P = 4(V_{\max})^2]$ 进行连续的多普勒超声评估

[0217] -在瓣膜前 (附图标记F1) 和在瓣膜后 (附图标记F2) 通过压力传感器进行血流动力学评估 (传感器IXIAN™ 0-7.5 PSI工业控制压力传感器, Atlas scientific®; 精度 $\pm 1\text{mmHg}$)

[0218] 在2个小时期间, 泵以4L/min的流速工作 (每分钟70个周期, 喷射体积 (ejection volume) 等于57mL), 以在执行本发明的方法之前控制阶差的变化, 然后, 应用聚焦超声波的序列。

[0219] 在手术之后, 再次对每个瓣膜进行了弹性成像。

[0220] 最后, 生物假体被送到了乔治·蓬皮杜欧洲医院 (Hôpital Européen Georges Pompidou, 巴黎) 的病理学部门进行组织病理学分析。

[0221] 为了执行体内手术, 与体外手术中使用的那些相同类型的、在人上外植的生物假体, 被植入到羊上。

[0222] 由于植入的瓣膜的相对直径和羊的主动脉瓣的相对直径 (直径在8mm到16mm), 在二尖瓣的位置进行植入, 而不是在主动脉的位置进行植入。发明人认为, 可以接受二尖瓣的植入来确定聚焦超声波的应用是否能够降低钙化的狭窄。设置如图7所示。

[0223] 在每个手术前后对生物假体进行了弹性成像。动物手术根据欧盟委员会指导原则 (2010/63/EU), 由乔治·蓬皮杜欧洲医院的机构动物保护和使用权委员会 (PARCC) 批准的。

[0224] 采用硫喷妥 (thiopental) (0.5mL/kg) 麻醉羊, 插管, 以15mL/kg的2%的异氟烷换气, 并给予了格隆溴铵 (glycopyrrolate) (0.4mg, 静脉内) 和万古霉素 (0.5克, 静脉内)。进行了无菌的胸骨切开术。在CPB之后, 钙化的生物假体被植入二尖瓣的位置。监测生命体征 (包括心率 (HR)、氧饱和度、动脉血压 (BP))、左心房和左心室压力 (由两个 Mikro-Tip® 米勒导管换能器 (Millar Catheter Transducers) MC来实时测量经瓣膜压力阶差) 和心脏流量 (通过 Swan-Ganz CC0mbo 肺动脉导管, Edwards Lifesciences®, 附图标记SG)。CPB被停止并移除以恢复独立的心脏活动。保持胸骨切开, 胸腔里填充脱气生理盐水。完成完整的超声心动图, 尤其是对钙化的生物假体的评估。

[0225] 借助于3轴电机3AM, 将治疗装置B浸在填充水的胸腔里, 并邻近心脏H (RA: 右心房; LA: 左心房; RV: 右心室; LV: 左心室) 放置, 以便将数束聚焦超声波的序列应用于植入的生物假体A。与导管评估 (压力和心脏流量) 并行, 在每束序列之间完成超声心动图评估。

[0226] 在手术结束时, 该动物被杀死 (Dolethal™ 静脉内注射, 1ml/kg), 并对心脏结构进行了解剖学的宏观评估。然后将生物假体进行外植, 并在弹性成像后送到病理学部门进行组织病理学分析。

[0227] 在手术(体外和体内)后,立即将生物假体解剖,固定于福尔马林中,并包埋在单独的石蜡块中。用纹身墨水标记感兴趣区域,如瓣叶上的宏观钙化。系列切片用H&E(苏木精和伊红)染色,以用于组织病理学分析。

[0228] 此外,5个钙化生物假体在从人外植后直接被送至进行组织病理学分析,而没有任何超声的应用。目的是在治疗或不治疗的生物假体之间进行组织病理学比较。

[0229] 以下给出了结果并对结果进行了讨论。连续变量表示为平均值±标准偏差(SD)或具有最小值和最大值范围的中值,而分类变量表示为百分比±95%CI。使用卡方检验或在适当的情况下使用费雪精确检验(Fisher exact test)来进行对分类变量的比较。使用配对双尾学生t检验(正态分布)对连续变量进行单变量分析。使用双尾x2检验进行对分类变量的单变量比较,或者在需要时(一个或更多个单元(cell)具有五或更少的预期频数)使用费雪精确检验。显著性水平设置在0.05或更低的 α 水平。使用Medcalc™(MedCalc软件, Mariakerke,比利时)来实施分析。

[0230] 所有的结果都显示了瓣膜的软化,使得顺行阶差降低。治疗后的一个月,这种下降是持续的。通过在体外和体内设置中的侵入性压力传感器,确证了由多普勒超声心动图测量的经瓣膜阶差下降。

[0231] 图8显示了体外手术所获取的结果。该手术中有八个生物假体被外植和使用。在流速为4L/min时,在这组瓣膜上的经瓣膜阶差的平均值为 21.1 ± 3.9 mmHg(最大值=38,最小值=10,图8,H0),最大阶差为 39 ± 6.9 mmHg(最大值=73,最小值=22)。在控制脉动流两个小时之后(H2),没有观察到经瓣膜阶差的统计学显著变化。治疗的平均持续时间为 70 ± 12 分钟,最大持续时间为90分钟,最小持续时间为50分钟。在治疗期间和之后,泵流量被调整为保持4L/min的恒定流量。手术后,平均经瓣膜阶差为 9.6 ± 1.7 mmHg(最大值=19;最小值=4),这对应于降低 $55 \pm 10\%$ ($p < 0.01$),最大阶差为 19.6 ± 3.5 mmHg(最大值=37;最小值=10),这对应于降低 $51 \pm 9\%$ ($p < 0.01$)。

[0232] 在手术之前和之后,也以3L/min和5L/min对血流动力学参数进行了测量,阶差也显示出显著降低($p < 0.01$)。在3L/min时,平均阶差从 14.2 ± 2.5 mmHg变化到 7.1 ± 1.2 mmHg ($p < 0.01$),而最大阶差从 29.1 ± 5.1 mmHg到 14.9 ± 2.6 mmHg ($p < 0.01$)。在5L/min时,平均阶差从 23.8 ± 4.2 mmHg到 13 ± 2.3 mmHg ($p < 0.01$),最大阶差从 42.3 ± 7.5 mmHg到 24.1 ± 4.3 mmHg ($p < 0.01$)。

[0233] 在手术后的一个月,对所有治疗后的经瓣膜阶差都进行了重新评估,并且没有统计学显著差异(图8)。

[0234] 图9显示了在体外处理的每个瓣膜的平均经瓣膜阶差结果。图10显示了对每个瓣膜在体外获取的多流量结果(3L/min、4L/min和5L/min)。

[0235] 在表1中记录并在图11和图12中显示了体内手术的结果。

[0236] 该手术中使用了14个外植的生物假体。7只动物在植入瓣膜和停止CPB后,就出现了大量急性肺水肿和严重的心脏衰竭。这些动物在手术前死亡。其它动物对植入耐受,因此,7个瓣膜被治疗和分析。

[0237] 动物的平均重量是 37.8 ± 4.6 kg(最小值=29;最大值=43)。

[0238] 在瓣膜植入之后,在任何治疗之前,就对所有的参数进行监测1小时,经瓣膜阶差($p = 0.45$)和二尖瓣面积(平面几何, $p = 0.38$;连续性方程, $p = 0.74$;PHT, $p = 0.51$)并没有

发生统计学显著变化。

[0239] 手术的平均持续时间为 60 ± 13 分钟,最大持续时间为100分钟,最小持续时间为40分钟。治疗后观察到经瓣膜阶差发生了显著下降(参见表1)。平均心搏频率为 123 ± 9 (最小值=94;最大值=154),并且在手术中所有的血流动力学参数都是稳定的:HR ($p=0.24$),BP ($p=0.27$),氧(02)饱和度($p=0.42$)。在表1中综合并在图12中显示了手术的弹性成像、超声心动图和压力/流量心脏导管的结果。

[0240] 图11显示了在治疗之前、期间和之后所获取的超声心动图。在治疗中,可见“空化云”(微泡),并由箭头所指示(highlight)。经治疗后,通过超声心动图(见附图中左下角图像上的箭头),确证了对生物假体开口的改变。

[0241] 在手术结束时,没有观察到二尖瓣反流。

[0242] 在两只动物中观察到孤立性(isolated)室性期前收缩(VES),而没有对血流动力学参数的任何影响(repercussion)。只要治疗装置的焦点保持在生物假体上,就不可见心律失常。

[0243] 将动物安乐死后进行的外植心脏的宏观分析表明,除了在一只动物中,在LV壁侧面(在超声束的路径上)可见直径为7mm的表面血肿(心外膜)以外,所有的心脏结构都未损伤。这只动物也是显示出孤立性VES的两只动物之一。

[0244] 最后,生物假体被送到病理学部门进行组织病理学分析。

[0245] 表1:体内的结果

[0246]

	治疗之前	治疗之后	变化 之前/之后 (%)	P
剪切波成像				
弹性成像 (kPa)	76.1 ± 23.7	35.6 ± 7.2	52 ± 7	0.0009
超声心动图				
多普勒二尖瓣				
- 最大速度 (m/s)	2.41 ± 0.50	1.73 ± 0.21	28 ± 6	0.007
- 最大压力阶差 (mmHg)	24.0 ± 4.4	12.1 ± 1.4	49 ± 11	0.003
- 平均速度 (m/s)	1.95 ± 0.36	1.38 ± 0.24	29 ± 6	0.001
- 平均压力阶差 (mmHg)	16.2 ± 3.2	8.2 ± 1.3	48 ± 7	0.0006
二尖瓣面积 (cm ²)				
- 通过压力减半时间 (PHT, 图 5B)	1.09 ± 0.09	1.57 ± 0.08	143 ± 18	0.0001
- 通过连续性方程	1.10 ± 0.15	1.58 ± 0.15	142 ± 15	0.0001
- 通过平面几何	1.13 ± 0.13	1.54 ± 0.14	137 ± 14	0.0001

[0247]

肺动脉压 (mmHg)				
- 最大 (三尖瓣)	64.7±12.8	34.1±10.2	47±12	0.0002
- 心输出量* (L/min)	2.98±0.1	2.96±0.14	1±0.2	0.83
压力捕获器 (Captor) (Millar) (mmHg)				
平均舒张期左心房 (LA)	36.8±6.2	20.2±5.1	44±11	0.004
平均舒张期左心室 (LV)	17.4±2.7	11.4±1.9	35±10	0.014
平均舒张期阶差 LV-LA	17.4±2.4	8.8±1.2	50±13	0.002
心血流量捕获器 (L/min)				
Swan-Ganz 导管	2.87±0.11	2.96±0.14	3±0.4	0.74

[0248] ±SD

[0249] *心输出量=HR×LVOT面积×LVOT VTI

[0250] 在体外,治疗之前,通过弹性成像测量的瓣膜瓣叶的平均硬度为 $105.8 \pm 9 \text{ kPa}$ 。手术后,通过弹性成像测量的瓣膜瓣叶的平均硬度为 $46.6 \pm 4 \text{ kPa}$ 。这对应于降低 $55 \pm 8\%$ ($p < 0.01$)。

[0251] 对于在体内使用的生物假体观察到类似的硬度降低(手术前 $82.6 \pm 10 \text{ kPa}$,治疗后 $41.7 \pm 7 \text{ kPa}$,降低 $49 \pm 7\%$, $p < 0.01$)。图13显示了在体外获取的用以测量平均硬度的示例性剪切波弹性成像图像。图14显示了在体外(上面部分)和在体内(下面部分)获取的数值结果。图15显示了每个单个的生物假体的硬度结果。

[0252] 图16显示了经过治疗的生物假体的组织学图像。瓣叶的所有浅层结构(纤维膜和室肌)都是未受损伤——参见附图标记S。与五个没有应用手术的外植的生物假体相比,可以观察到:

[0253] -钙化的破裂和“流渗(sipping)”——参见附图标记FS。

[0254] -在钙化中存在空泡(vacuoles) (附图标记V)

[0255] 没有生物假体上急性炎症或急性血栓的组织学证据。

[0256] 在原生(native)瓣膜上也观察到类似的结果。

[0257] 实验结果表明,在治疗后,体外和体内的平均经瓣膜阶差和最大经瓣膜阶差均降低了两倍。此外,在一个月后这些血流动力学的改变持续(在体外手术中)。在体内(瓣膜区域,PAP)测定的其它超声心动图参数的发展确证了瓣膜狭窄的降低。最后,显示治疗引起了瓣膜瓣叶硬度的降低。

[0258] 体外手术的持续时间(70 ± 12 分钟)和体内手术的持续时间(60 ± 13 分钟)之间没有统计学差异($p = 0.33$)。

[0259] 进行了额外的试验来确定治疗所引起的硬度降低是否是由于瓣膜组织的软化、钙化的破裂和开裂,或上述两者造成的。

[0260] 为了评估聚焦超声波对瓣膜组织的影响,采用了去污-脱细胞的猪心包来进行试验,猪心包是适用的模型。聚焦超声波以 1.25 MHz , 8周期/脉冲(6.4 微秒),以 100 Hz 的重复频率发射,并操纵 1 mm/s 和 3 mm/s 的两种不同速度以扫描心包样本。扫描是沿着三条平行线进行的,以两个相反的方向上移动。由弹性成像在三个不同的点来测量心包硬度。图17显示了平均硬度随运行次数的进展,扫描速度为 1 mm/s (曲线S1)和 3 mm/s (曲线S3)。考虑到以 1 mm/s 运行比以 3 mm/s 运行长3倍,可以看出,以 3 mm/s 时,硬度降低更快,但在这两种情况下,都实

现了5倍的硬度降低。与扫描速度无关,在40次运行时实现了穿孔。

[0261] 为了评估聚焦超声波对钙化的作用,在甲醛固定的钙化的人主动脉瓣上进行了试验。这些样本在液压台上用发射频率为1.25MHz,脉冲重复频率为100Hz和8个周期的1MHz的换能器进行治疗。功率水平设置在观察空化所需水平,生理盐水被脱气到低于1mg/L的O₂。这些尖瓣被放置在带有针的吸收器上,纤维膜面对换能器。这些样本在X和Y方向上以“迂回(snake)”模式移动,以1mm/s的速度对选定区域进行治疗。

[0262] 为了进行显微CT图像获取,瓣膜的尖瓣被放置在塑料管帽中的生理盐水中,并以10mm的视野(FOV10)和20μm的像素尺寸进行成像。使用软件来尝试的重新排列在治疗之前和之后拍摄的堆叠的切片。目前的结果只是定性的;然而,在对尖瓣进行超声治疗后,似乎存在着钙化的破裂和开裂。

[0263] 然后可以推断出,治疗所引起的硬度降低是由于瓣膜组织的软化以及钙化的破裂引起的。

[0264] 上述结果表明,脉冲空化聚焦超声可以对钙化的瓣膜具有实际的临床影响,并可以被视为新的治疗策略。它的两个主要优点是理论上可以完全非侵入性的应用,以及可以保护原生瓣膜的完整性。

[0265] 我们的体内研究的另一挑战是治疗的精度,使得具有安全的手术。确实对于少数动物(两只动物),观察到了一些非持续的室性期前收缩,而在尸体解剖后的研究显示了,由于脱靶空化造成的心脏壁的瘀伤。这两种不良作用主要是由靶标定位和运动的不精确引起的,如上文所述,可以通过跟踪瓣膜运动来大大降低。在实际的非侵入性实施方案中,这将更加重要,其中治疗换能器将比在图7的设置中离瓣膜更远。

[0266] 一种替代或补充性的方案是通过心电图来触发组织摧毁术暴露。事实上,可以选择心动周期中的特定时刻,例如,在心肌的不应期(以避免引起期前收缩),或者当主动脉瓣关闭时,因此它的整个表面也同等地暴露,并且远离心脏壁。

[0267] 图18是心电图跟踪的简化表示;附图标记TW、PW、QW、RW、SW分别对应于T波、P波、Q波、R波和S波;G1和G2对应于合适的门控时间(gating time),即,超声脉冲的起始时间;PH1、PH2和PH3确定为可以以最佳的安全性和/或有效性应用超声脉冲的时间阶段。

[0268] 第一阶段,PH1,开始于T波之后的G1,并在R波之后结束;它的持续时间约是650ms。它对应于主动脉瓣关闭的阶段。

[0269] 第二阶段,PH2,开始于G2(即在R波上),结束于T波;它具有约为250ms的持续时间。它对应于心脏的不应期,在此期间,诱发期前收缩的风险最小,因此安全性最大。

[0270] 第三阶段,PH3,是PH1和PH2的交集。它开始于G2,具有约为30ms的持续时间。它对应于最佳条件:主动脉瓣关闭,且心脏处于不应期。它的主要缺点是它的持续时间短(30ms/周期)。

[0271] 缩写词

[0272] BP: 血压

[0273] CBP: 心肺分流术

[0274] CI: 置信区间

[0275] CUSA: 超声吸引装置(cavitron ultrasonic surgical aspirator)

[0276] HIFU: 高强度聚焦超声

- [0277] HR: 心率
- [0278] LVOT: 左心室流出道
- [0279] PHT: 压力减半时间
- [0280] PMV: 经皮球囊二尖瓣瓣膜成形术
- [0281] PRF: 脉冲重复频率
- [0282] SD: 标准偏差
- [0283] SEM: 均值的标准误差
- [0284] SWE: 剪切波弹性成像
- [0285] VTI: 速度时间积分

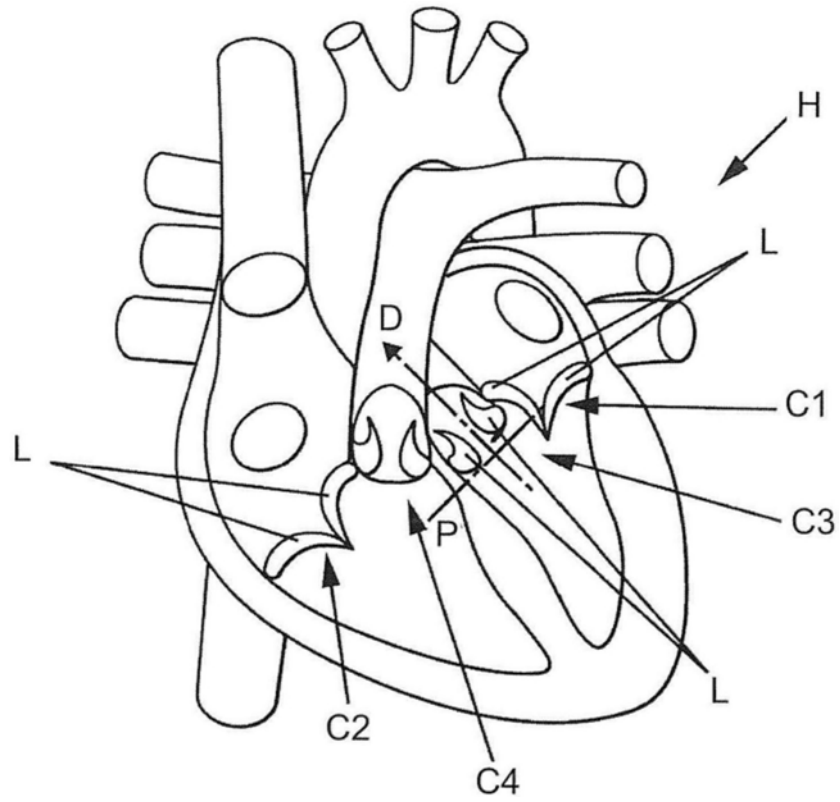


图1

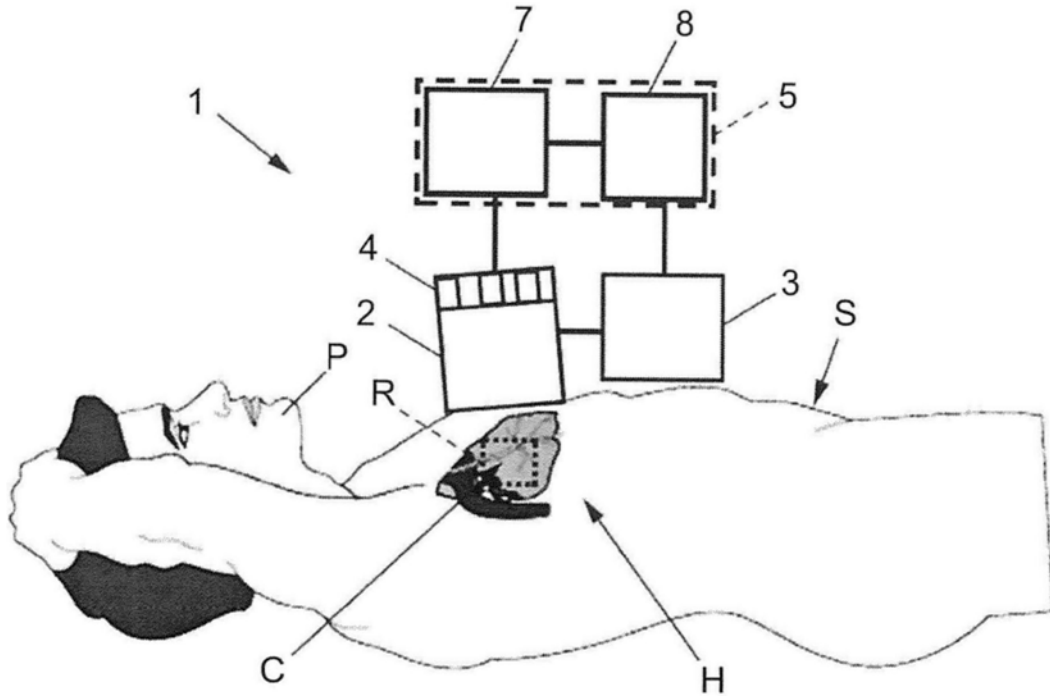


图2A

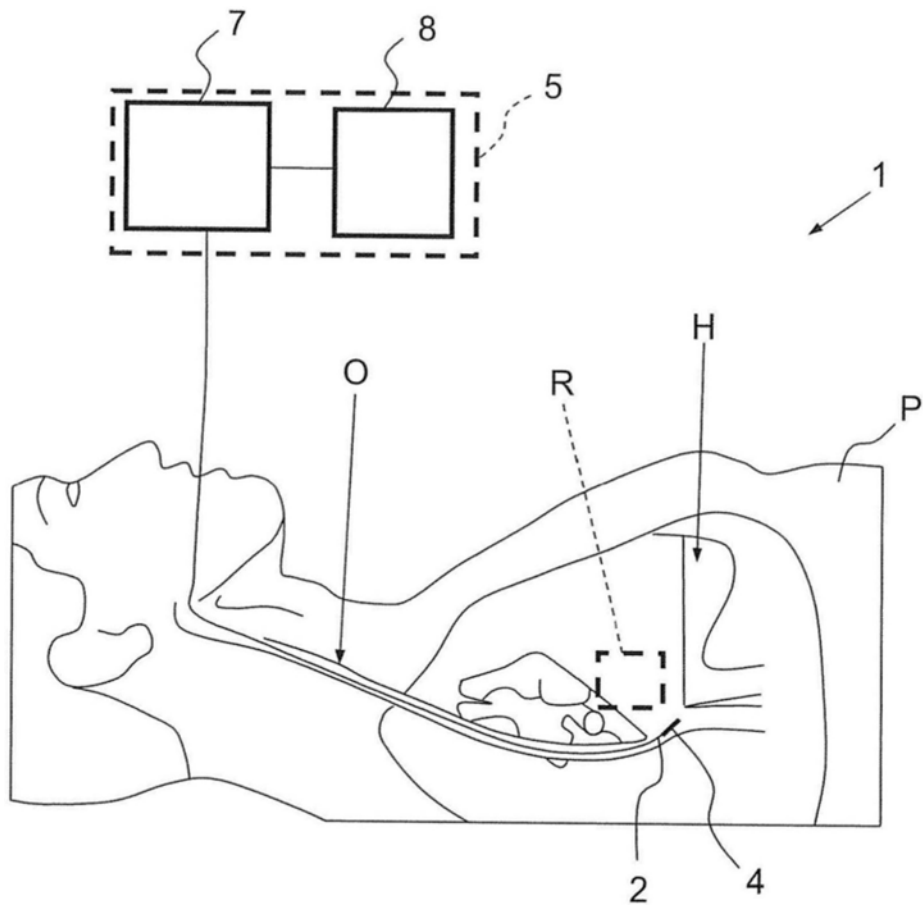


图2B

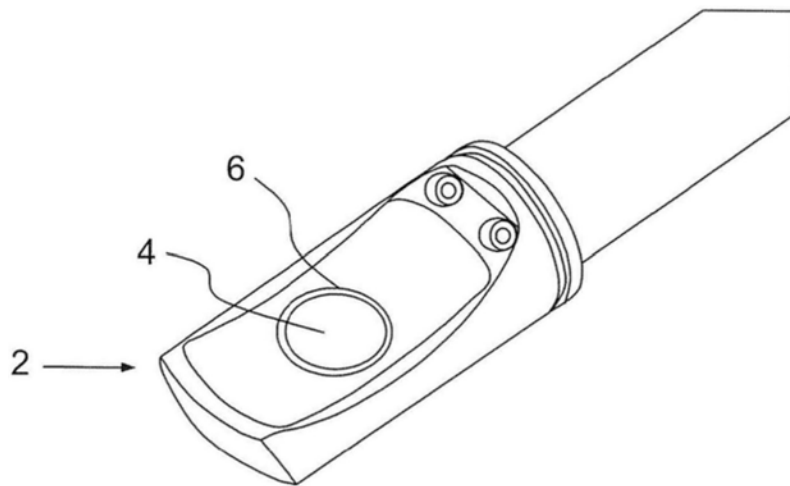


图2C

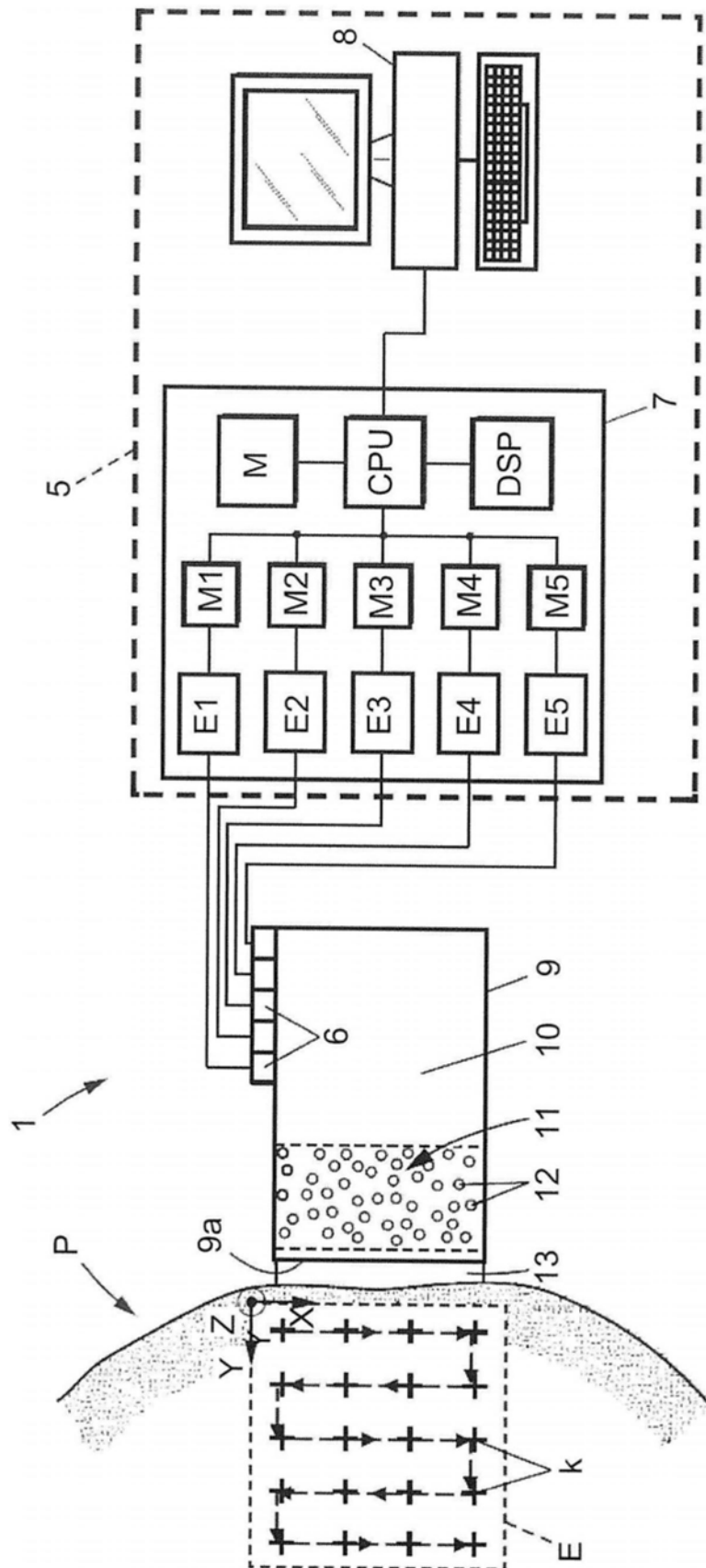


图3

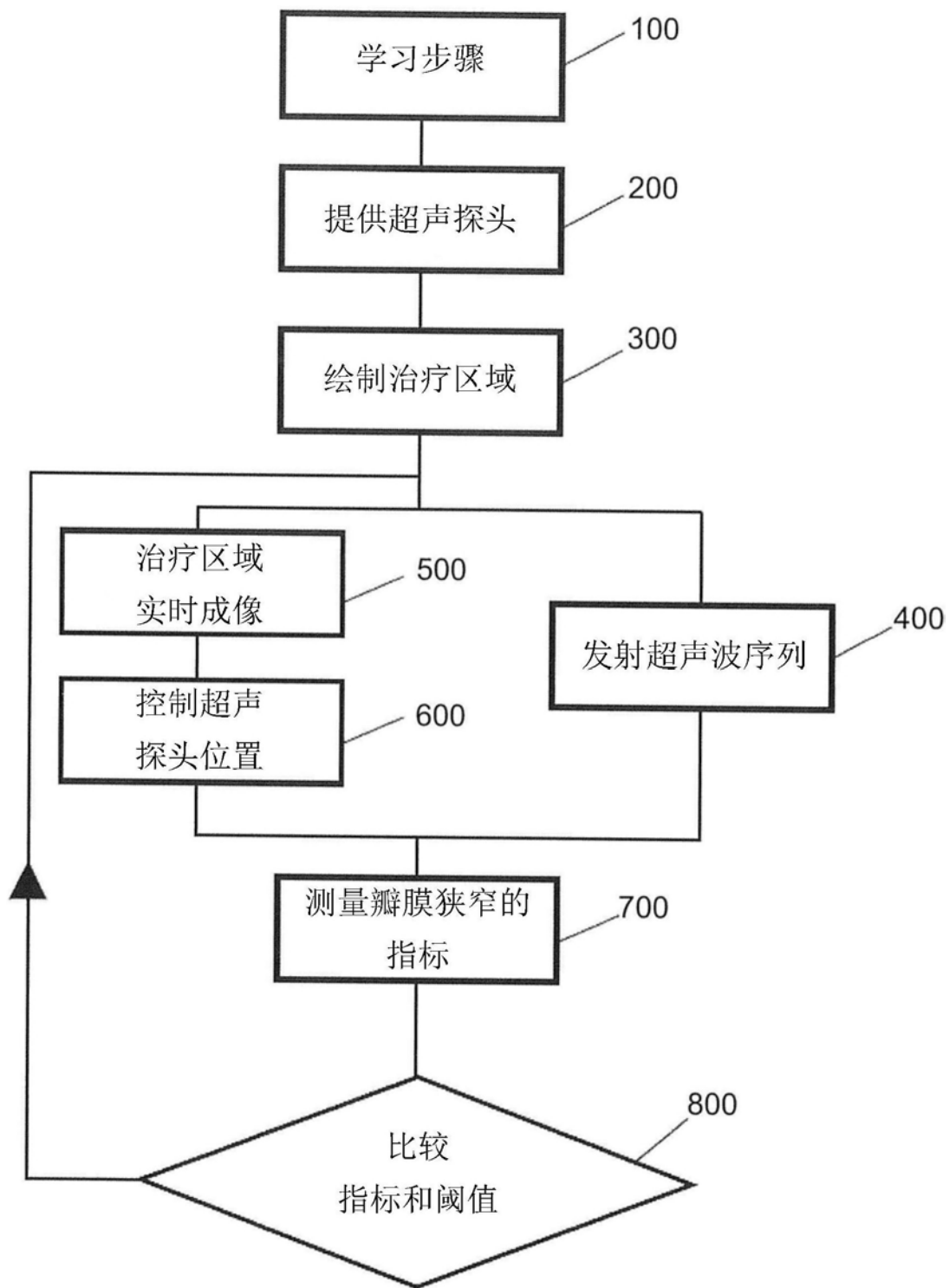


图4

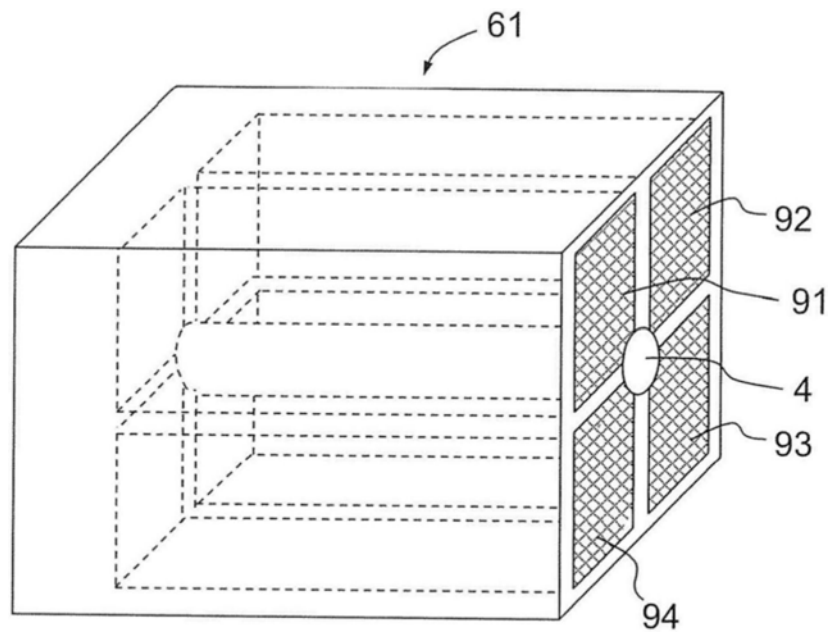


图5A

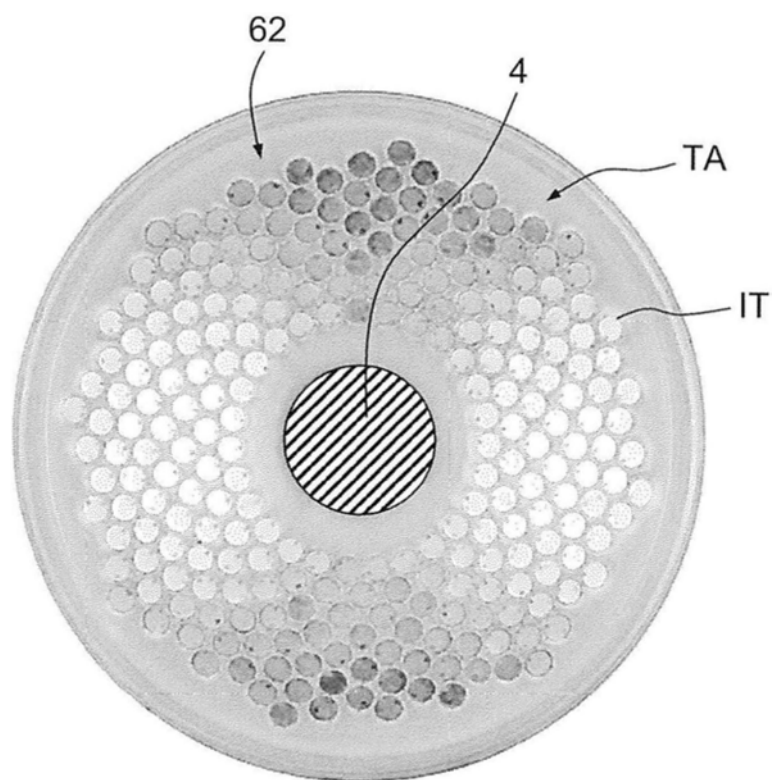


图5B

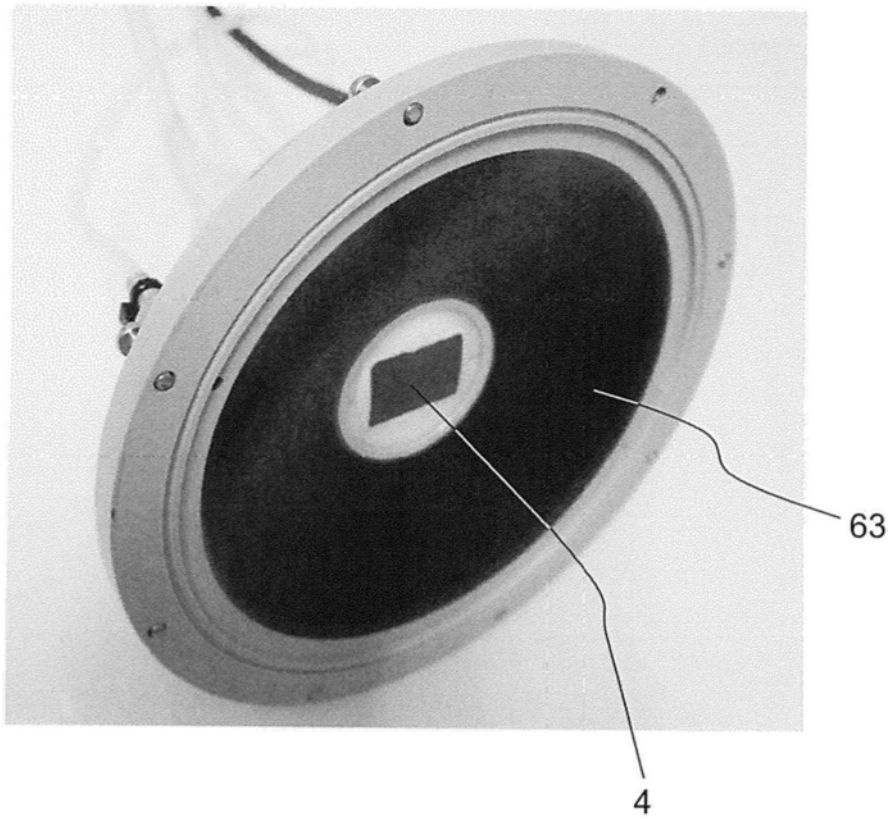


图5C

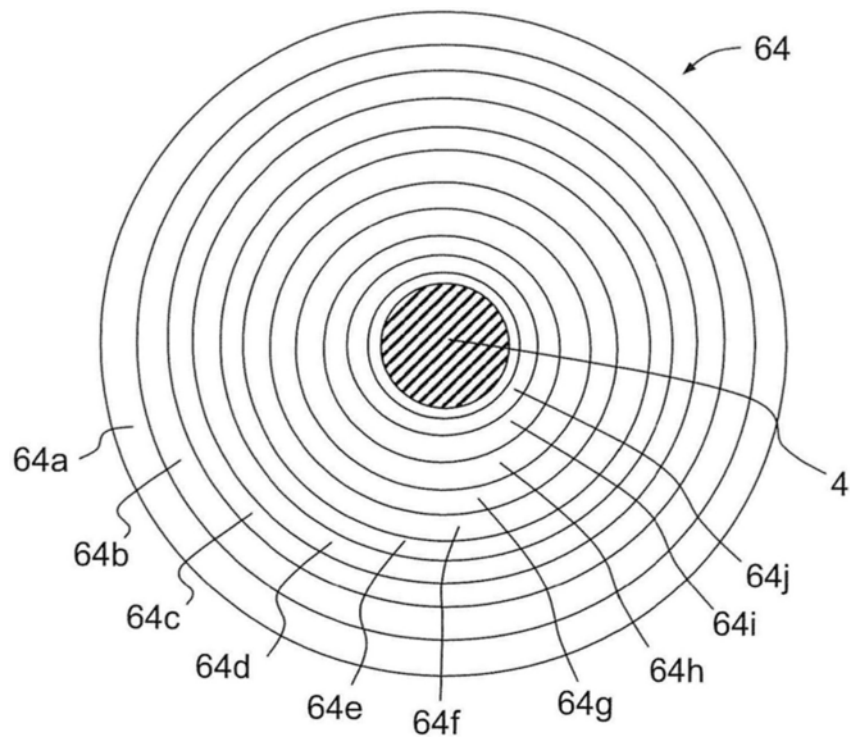


图5D

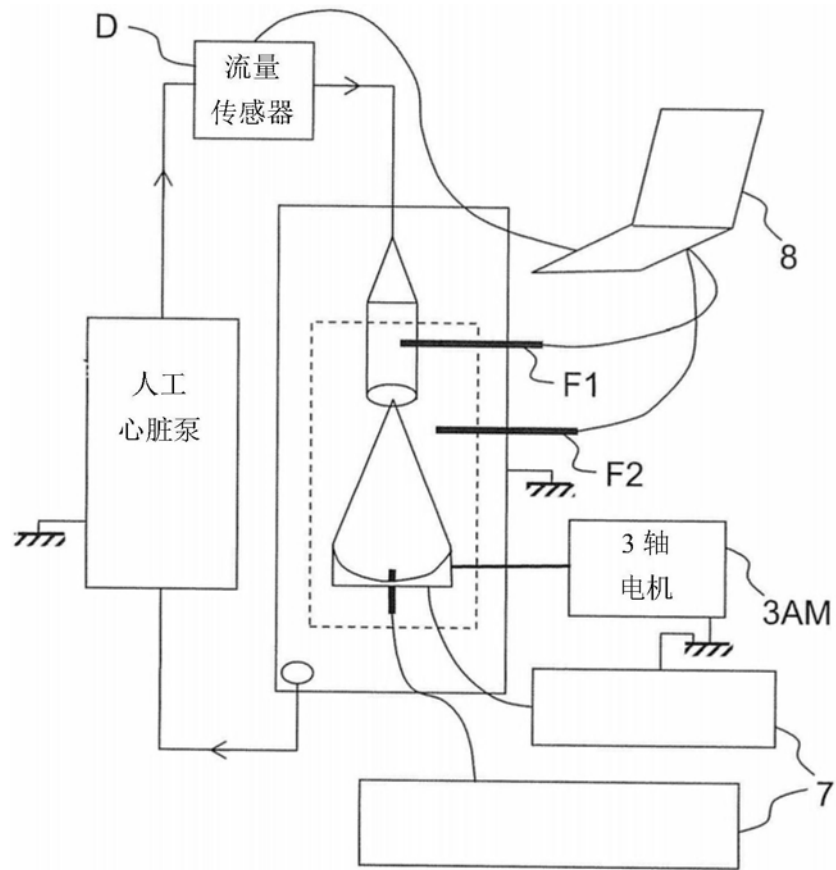


图6

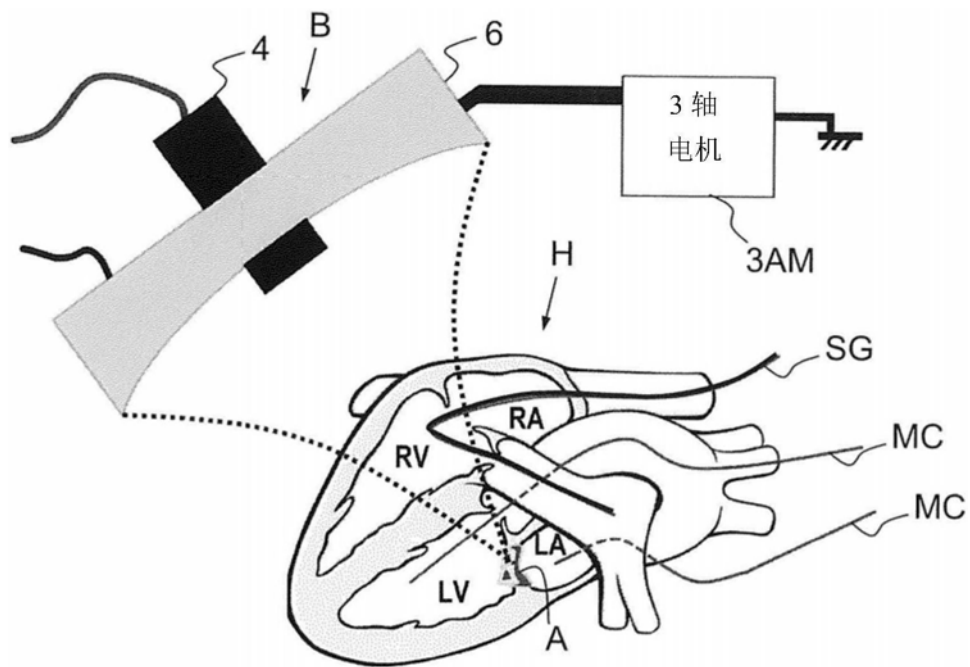


图7

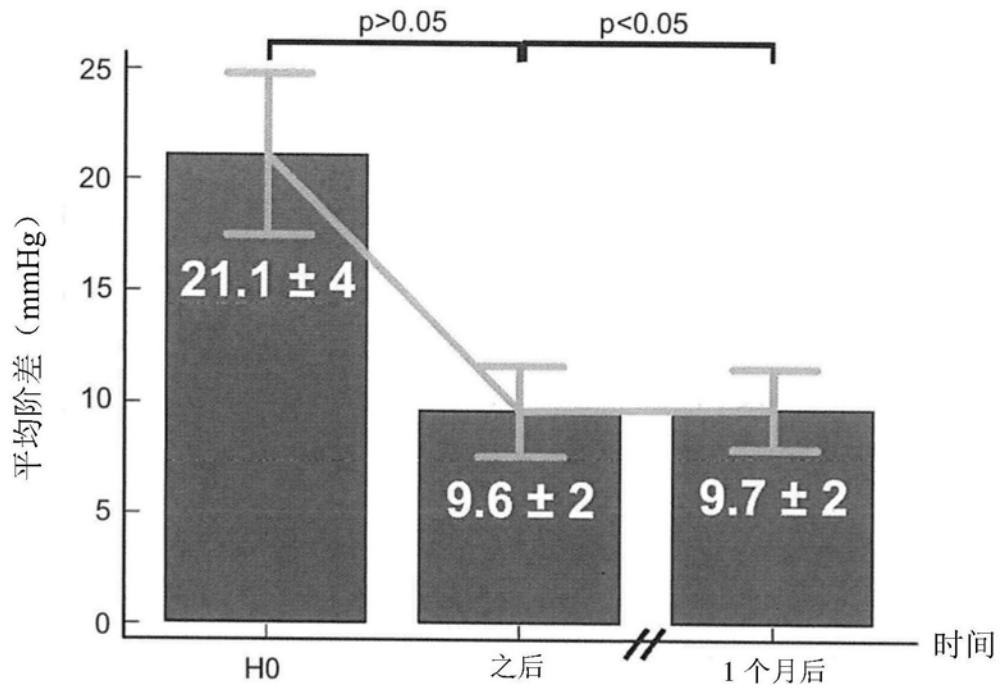


图8

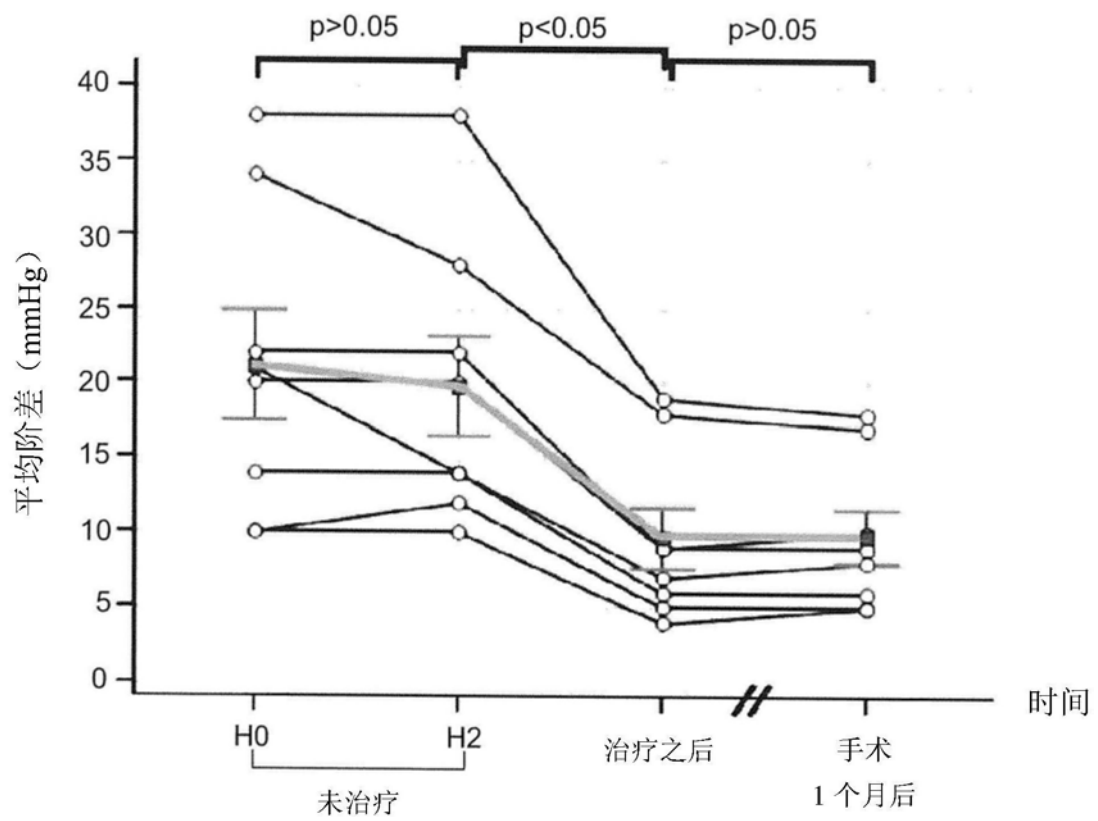


图9

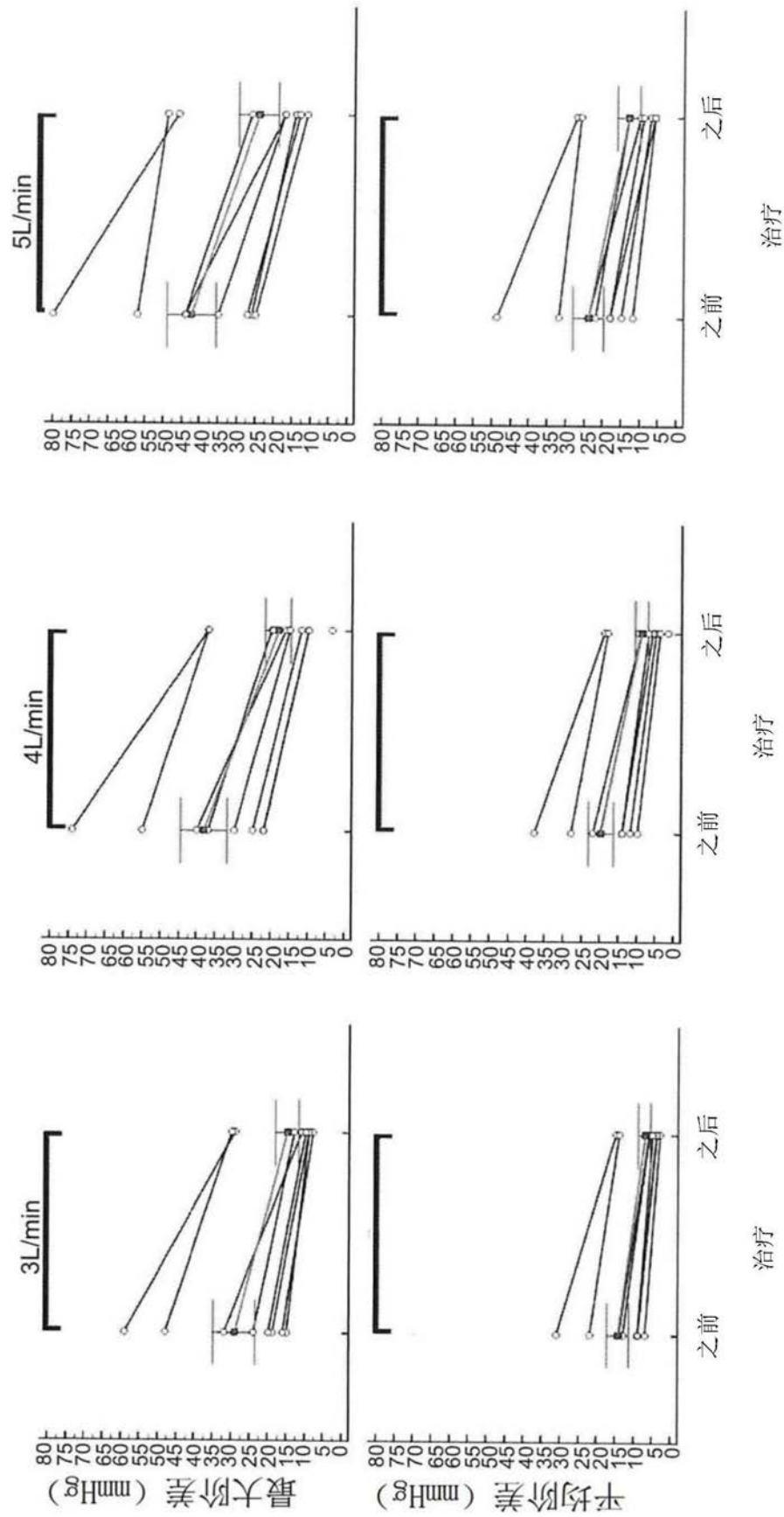


图10

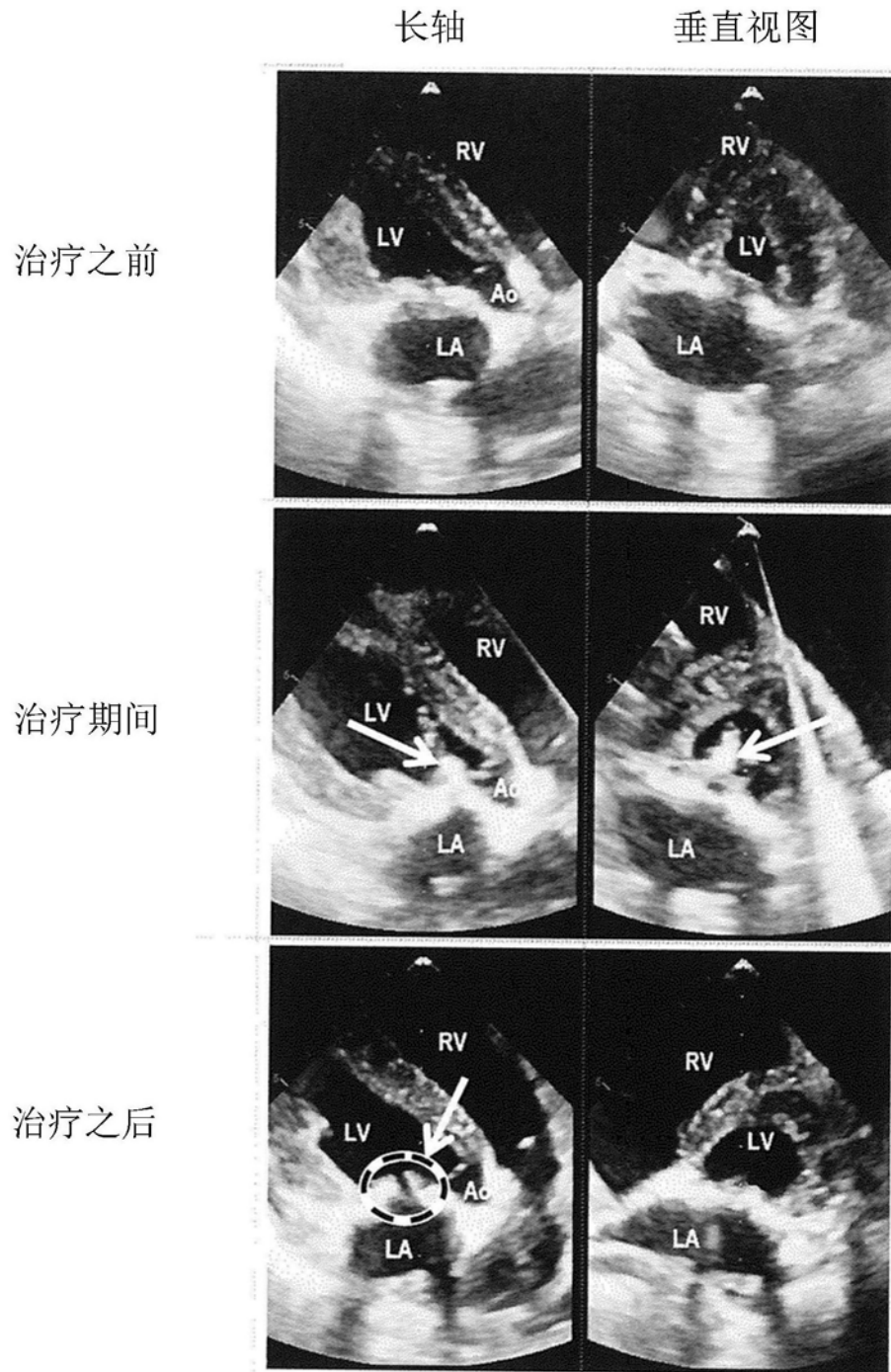


图11

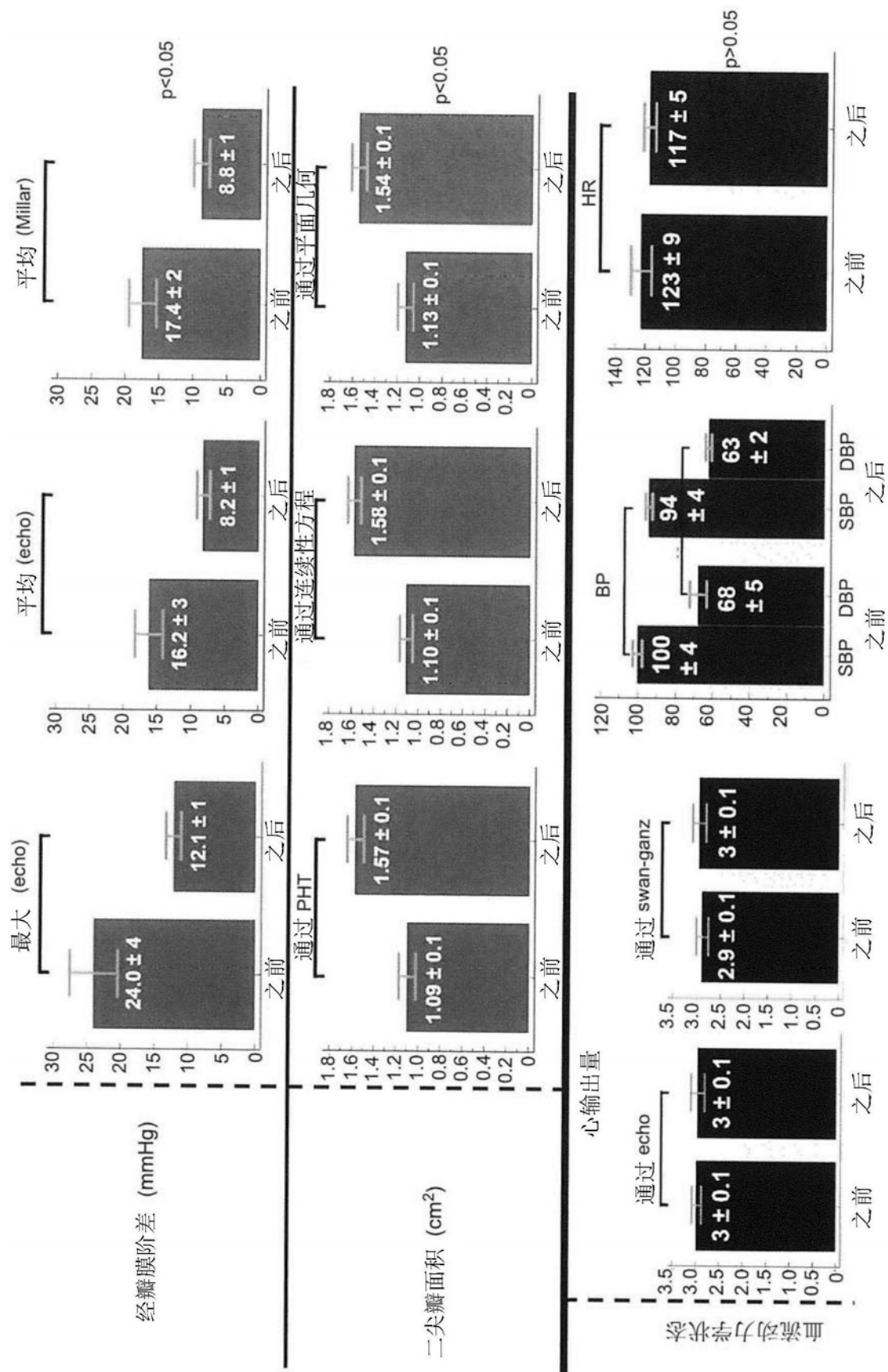


图12

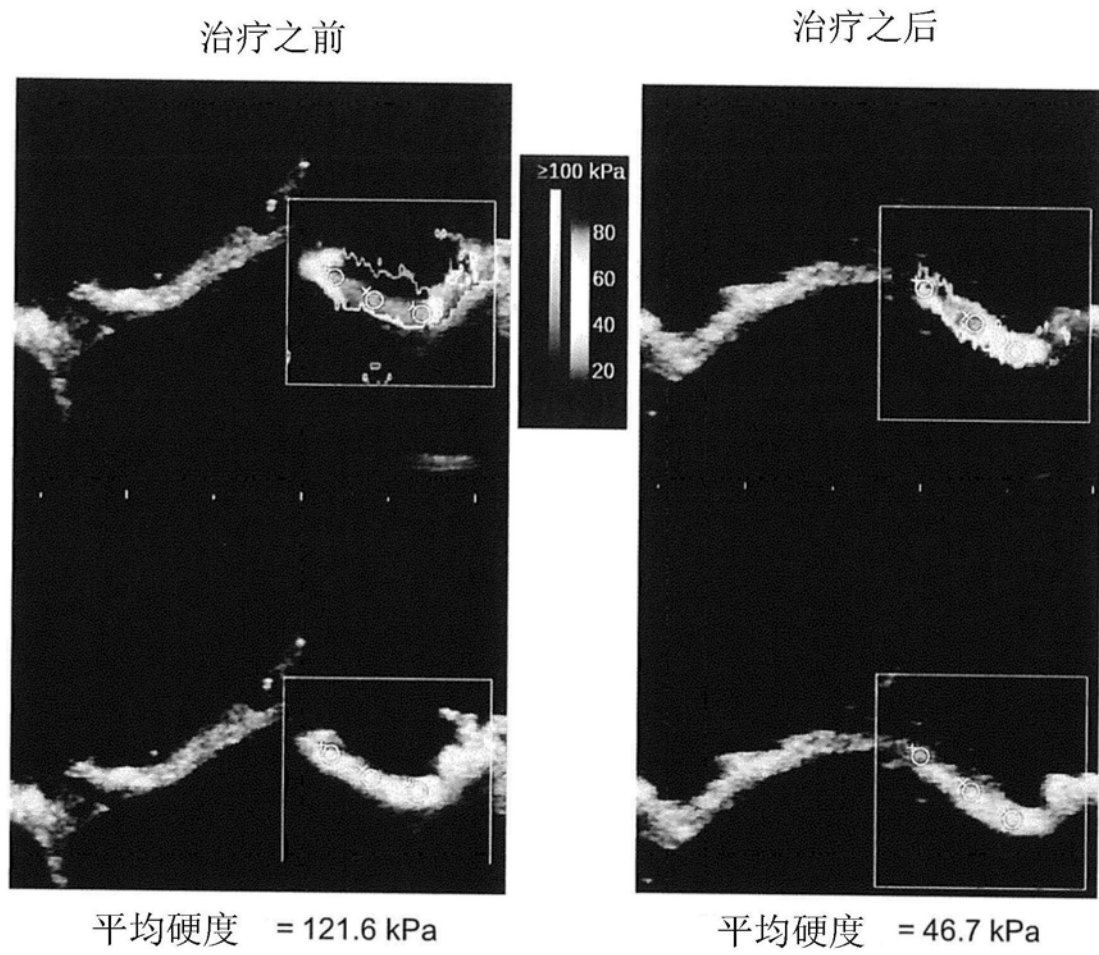


图13

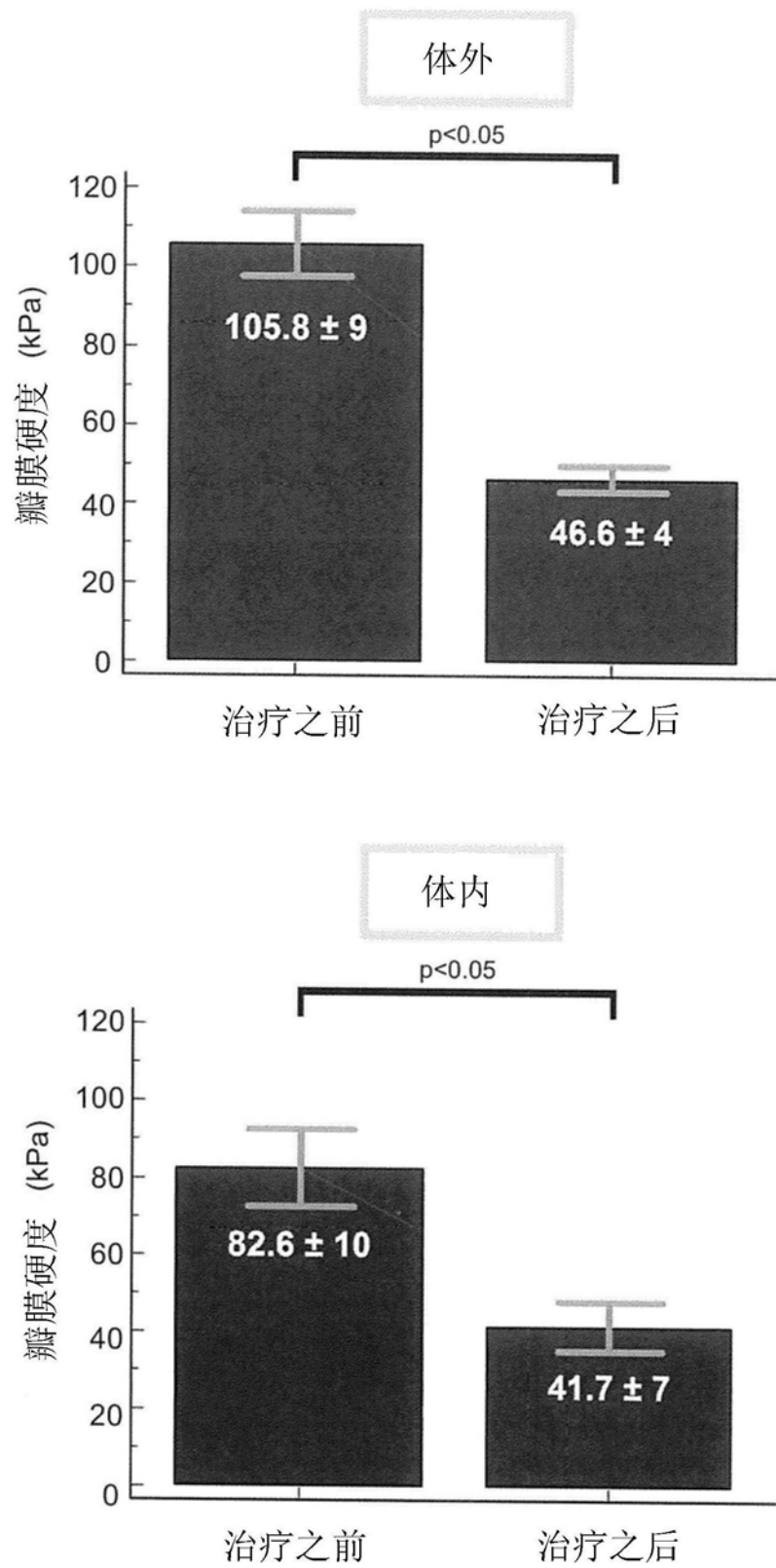


图14

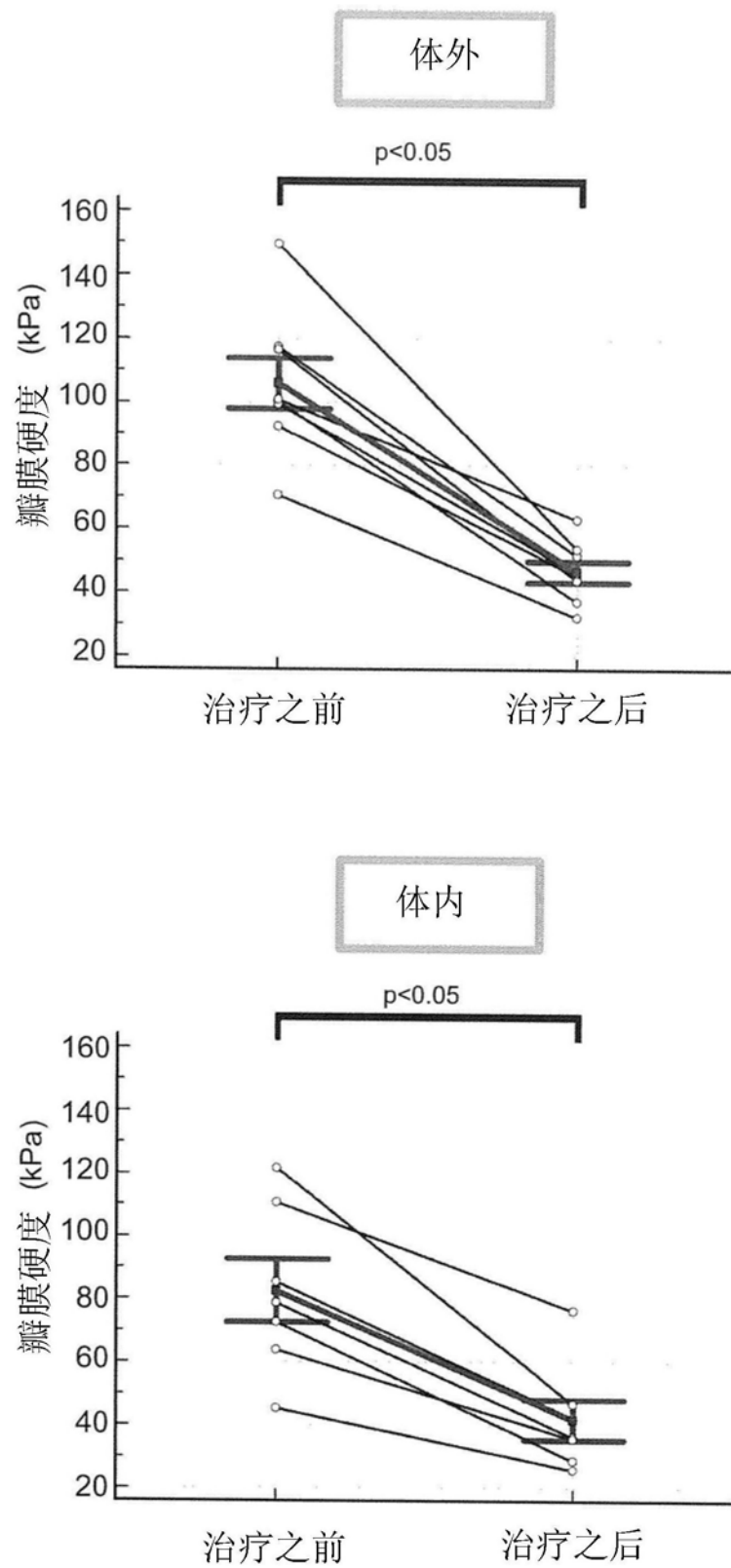


图15

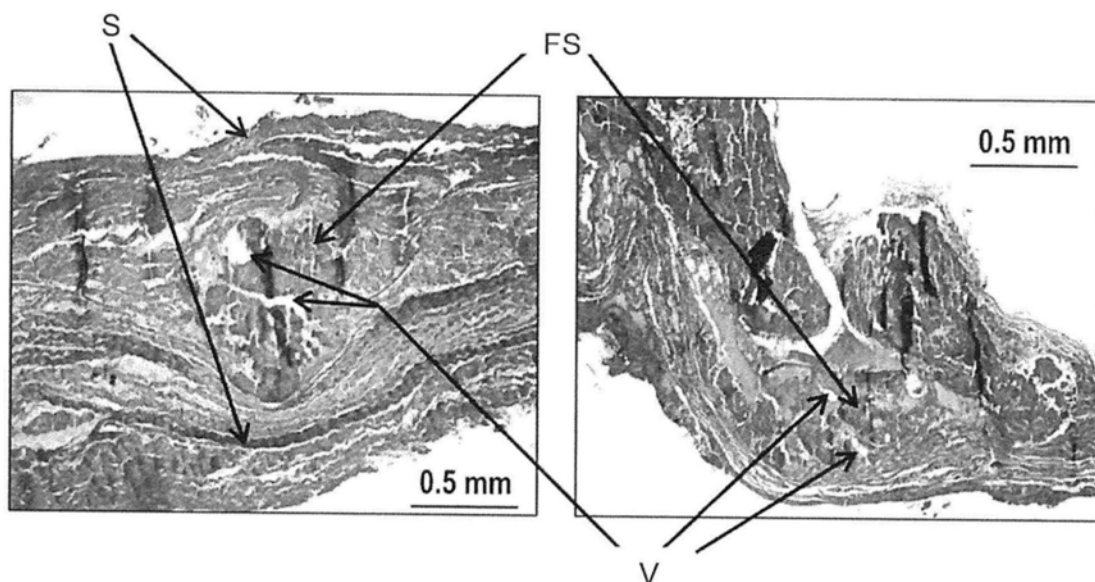


图16

平均硬度作为扫描运行的次数的函数 1mm/s 对比 3mm/s

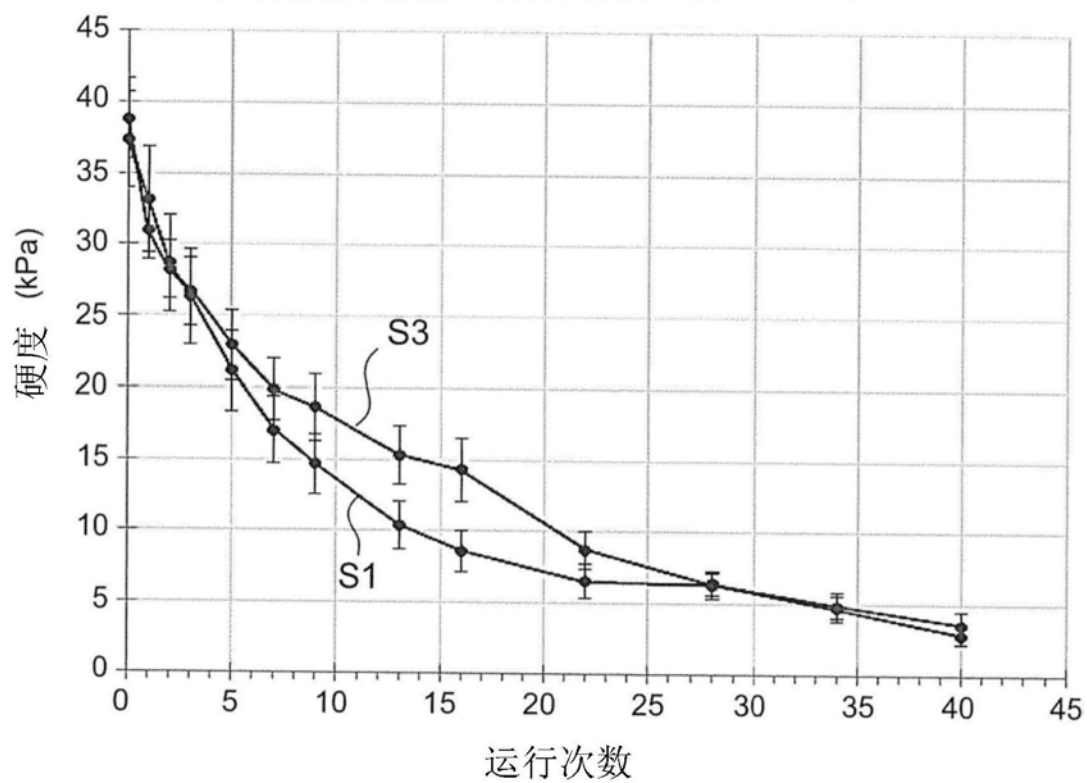


图17

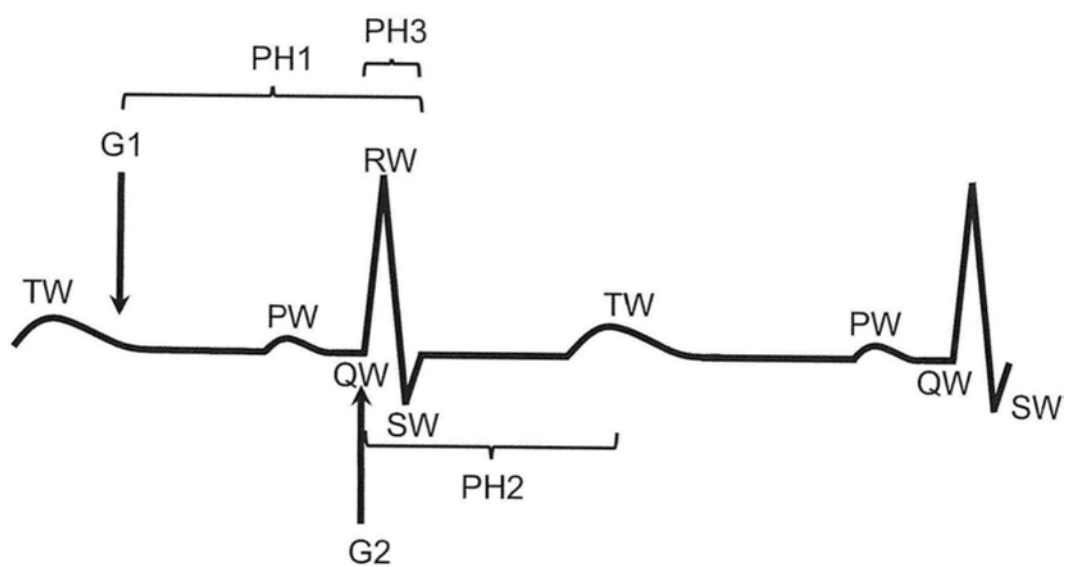


图18

专利名称(译)	用于治疗瓣膜病的方法和装置		
公开(公告)号	CN107660137A	公开(公告)日	2018-02-02
申请号	CN201680031056.0	申请日	2016-04-01
[标]发明人	E 梅萨斯 M佩尔诺 M坦特尔 O 维尔曼		
发明人	E·梅萨斯 M·佩尔诺 M·坦特尔 O·维尔曼		
IPC分类号	A61B8/12 A61B8/08 A61N7/02 A61B5/00 A61B17/00 A61B34/20 A61B34/30 A61B90/00 A61N7/00		
CPC分类号	A61B5/0053 A61B8/0883 A61B8/12 A61B8/445 A61B8/4483 A61B8/485 A61B8/488 A61B34/30 A61B2017/00398 A61B2034/2063 A61B2034/2065 A61B2090/374 A61B2090/376 A61B2090/378 A61B2090/3782 A61B2090/3784 A61B2576/023 A61N7/00 A61N7/02 A61N2007/0039 A61N2007/0052 A61N2007/0086 A61N2007/0095 G16H30/40 A61B5/0215 A61B8/04 A61B8/06 A61F2/24 A61N2007/0004		
代理人(译)	程伟		
优先权	62/142096 2015-04-02 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于治疗或预防瓣膜病的装置，所述装置包括：-超声探头(2)，其位于患者(P)的心脏(H)的外部，能够产生聚焦于所述心脏内部的超声波，并适用于在焦点处产生足以导致空化的压力，-成像装置(4)，其用于实时绘制患者的心脏瓣膜的治疗区域(C)，所述治疗区域包括心脏瓣膜的至少一个瓣叶，-控制器(5、7、8)，其配置为驱动超声探头发射聚焦超声波的序列，所述控制器进一步配置为操纵聚焦超声波，以对整个治疗区域进行扫描，从而软化治疗区域的组织。一种使用所述装置执行的用于治疗或预防瓣膜病的方法。

