

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-521799

(P2019-521799A)

(43) 公表日 令和1年8月8日(2019.8.8)

(51) Int.Cl.

A 6 1 B 8/14 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 8/14

テーマコード (参考)

4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2019-502611 (P2019-502611)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月19日 (2017.7.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年3月14日 (2019.3.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/000990
 (87) 国際公開番号 W02018/020315
 (87) 国際公開日 平成30年2月1日 (2018.2.1)
 (31) 優先権主張番号 62/366,200
 (32) 優先日 平成28年7月25日 (2016.7.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 503038683
 インサイテック リミテッド
 イスラエル国 39 120 チラット
 ハカーメル, ピー. オー. ボックス
 2059
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100132263
 弁理士 江間 晴彦
 (72) 発明者 オレグ・プル
 イスラエル34467オーティ、ハイファ
 、シムソン・ストリート9番
 (72) 発明者 ヨアヴ・レヴィ
 イスラエル、オーティ、ヒナニット、テル
 ・メナシェ21番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反射を用いた超音波オートフォーカシング

(57) 【要約】

複数のトランスデューサ素子を有する超音波トランスデューサを、標的領域にフォーカシングさせる様々なアプローチは、標的領域における少なくとも1つの音響リフレクタを生成すること、超音波を音響リフレクタに伝達すること、音響リフレクタからの反射を測定すること、および測定された反射に少なくとも部分的に基づいて、トランスデューサ素子に関連するパラメータ値を調整することを含む。

【選択図】 図2

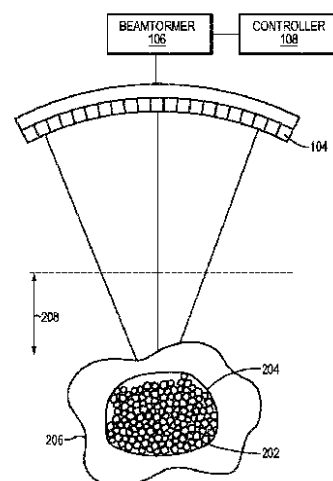


FIG. 2

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

複数のトランスデューサ素子を有して成る超音波トランスデューサを標的領域にフォーカシングする方法であって、

(a) 前記標的領域において少なくとも 1 つの音響リフレクタを生成すること、

(b) 前記標的領域に第 1 超音波を伝達すること、

(c) 前記音響リフレクタからの前記第 1 超音波の反射を測定すること、および

(d) 前記測定された反射に少なくとも部分的に基づいて、前記標的領域における超音波焦点が改善されるように、前記トランスデューサ素子の少なくとも 1 つに関連するパラメータ値を調整すること、を含んで成る方法。

10

【請求項 2】

前記音響リフレクタは、前記第 1 超音波によって生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記音響リフレクタは、前記第 1 超音波よりも先に前記標的領域に伝達される第 2 超音波によって生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

(i) 前記第 1 超音波または (i i) 前記第 2 超音波のうちの少なくとも 1 つが、少なくとも部分的に物理モデルに基づいて伝達される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 超音波は、前記第 2 超音波とは異なる構成パラメータの値を有する、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記構成パラメータは、強度レベルまたは周波数のうちの少なくとも一方を含んで成る、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記超音波トランスデューサを複数のサブ領域に分割することをさらに含んで成り、各サブ領域が、複数のトランスデューサ素子を有して成る、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 超音波および前記第 2 超音波は、前記トランスデューサの異なるサブ領域から伝達される、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記第 1 超音波は、第 1 サブ領域によって伝達され、前記反射は、第 2 サブ領域によって測定され、前記第 1 サブ領域が、前記第 2 サブ領域とは異なる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 1 超音波は、前記トランスデューサの第 1 サブ領域によって伝達され、その後、前記反射は、該第 1 サブ領域によって測定される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記パラメータ値は、伝達された超音波または反射された超音波の測定に少なくとも部分的に基づいて最初に推定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記パラメータ値は、前記第 1 超音波を生成するために前記トランスデューサ素子のうちの少なくとも 1 つを駆動する信号の周波数、位相または振幅のうちの少なくとも 1 つを含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

(e) 前記調整されたパラメータ値に基づいて、前記音響リフレクタまたは第 2 音響リフレクタのうちの少なくとも 1 つに第 2 超音波を伝達すること、ならびに、停止条件が満たされるまで、ステップ (c)、(d) および (e) を繰り返すことをさらに含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下

50

回ること、または反復回数が所定の限度を超えることのうちの 1 以上から成る、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

(e) 前記調整されたパラメータ値に基づいて、前記標的領域において少なくとも 1 つの第 2 音響リフレクタの生成を引き起こすように、該標的領域に第 2 超音波を伝達すること、ならびに、停止条件が満たされるまで、ステップ (b)、(c)、(d) および (e) を繰り返すことをさらに含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下回ること、または反復回数が所定の限度を超えることのうちの 1 以上から成る、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記標的領域へと超音波造影剤を導入することをさらに含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

超音波トランスデューサをフォーカシングするためのシステムであって、

複数のトランスデューサ素子およびコントローラを有して成る超音波トランスデューサを有して成り、

前記コントローラが、

(a) 前記超音波トランスデューサを使用して、標的領域において少なくとも 1 つの音響リフレクタを生成させるようになっており、

20

(b) 第 1 超音波を前記標的領域に伝達するようになっており、

(c) 前記音響リフレクタからの前記第 1 超音波の反射を測定するようになっており、および

(d) 前記測定された反射に少なくとも部分的に基づいて、前記標的領域における超音波焦点が改善されるように、少なくとも 1 つの前記トランスデューサ素子に関連するパラメータ値を調整するようになっている、システム。

【請求項 19】

前記音響リフレクタからの前記反射を測定するための検出機デバイスをさらに有して成る、請求項 18 に記載のシステム。

30

【請求項 20】

前記音響リフレクタの生成を検出するためのイメージャーまたは検出機デバイスのうちの少なくとも一方をさらに有して成る、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 21】

前記コントローラは、前記トランスデューサ素子に、前記音響リフレクタからの反射を測定させるようにさらになっている、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 22】

前記コントローラは、前記第 1 超音波に、前記音響リフレクタを生成させるようにさらになっている、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 23】

40

前記コントローラは、前記トランスデューサ素子に、前記音響リフレクタを生成するように第 2 超音波を前記標的領域に伝達させるようにさらになっており、該第 2 超音波は、前記第 1 超音波よりも先に前記標的領域に伝達される、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 24】

前記コントローラは、物理モデルに少なくとも部分的に基づいて、前記第 1 超音波または前記第 2 超音波のうちの少なくとも 1 つを伝達するようになっている、請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 25】

前記コントローラは、前記第 2 超音波とは異なる構成パラメータの値を有する前記第 1 超音波を伝達するようになっている、請求項 23 に記載のシステム。

50

【請求項 26】

前記構成パラメータは、強度レベルまたは周波数のうちの少なくとも一方を含んで成る、請求項 25 に記載のシステム。

【請求項 27】

前記超音波トランスデューサは、複数のサブ領域を含んで成り、各サブ領域が、複数のトランスデューサ素子を有して成る、請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 28】

前記コントローラは、前記トランスデューサの異なるサブ領域に、前記第 1 超音波および前記第 2 超音波を伝達させるようにさらになっている、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

前記コントローラは、第 1 サブ領域に前記第 1 超音波を伝達させるように、また第 2 サブ領域に前記反射を測定させるようにさらになっており、前記第 1 サブ領域が、前記第 2 サブ領域とは異なる、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 30】

前記コントローラは、前記トランスデューサの第 1 サブ領域に前記第 1 超音波を伝達させ、その後、前記反射を測定させるようにさらになっている、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 31】

前記コントローラは、伝達された超音波または反射された超音波の測定値に基づいて、前記パラメータ値を最初に推定するようにさらになっている、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記パラメータ値は、前記第 1 超音波を生成するために、前記トランスデューサ素子の少なくとも 1 つを駆動する信号の周波数、位相または振幅のうちの少なくとも 1 つを含んで成る、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 33】

前記コントローラは、(e) 前記調整されたパラメータ値に基づいて、前記音響リフレクタまたは第 2 音響リフレクタのうちの少なくとも 1 つに第 2 超音波を伝達し、また停止条件が満たされるまで、ステップ (c)、(d)、(e) を繰り返すようにさらになっている、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 34】

前記停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下回ること、または反復回数が所定の限度を超えることのうちの 1 以上から成る、請求項 33 に記載のシステム。

【請求項 35】

前記コントローラは、(e) 前記調整されたパラメータ値に基づいて、前記標的領域において少なくとも 1 つの第 2 音響リフレクタの生成を引き起こすように該標的領域に第 2 超音波を伝達し、また停止条件が満たされるまで、ステップ (b)、(c)、(d) および (e) を繰り返すようにさらになっている、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 36】

前記停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下回ること、または反復回数が所定の限度を超えることのうちの 1 以上から成る、請求項 35 に記載のシステム。

【請求項 37】

前記標的領域へと超音波造影剤を導入するための投与デバイスをさらに有して成る、請求項 18 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、超音波オートフォーカシングのためのシステムおよび方法に関し、

10

20

30

40

50

より具体的には、超音波反射を用いたオートフォーカシングに関する。

【背景技術】

【0002】

フォーカスされた超音波（すなわち、約20キロヘルツを超える周波数を有する音波）を使用して、患者の体内組織をイメージングするか、または治療的に処置することができる。例えば、超音波は、腫瘍のアブレーションを含む用途に使用され得、それによって、侵襲的外科手術、標的化薬物送達、血液脳関門の制御、血餅の溶解、および他の外科的処置の必要性を排除する。腫瘍アブレーションの間、圧電セラミックトランスデューサは患者の外部に位置付けられるが、アブレーションされるべき組織（すなわち、標的）に近接して位置付けられる。トランスデューサは、電子駆動信号を機械的振動に変換し、それによって音波が放射される。トランスデューサは、それらが放射する超音波エネルギーが集合的に標的組織領域に対応する「焦点ゾーン」においてフォーカスされたビームを形成するように、幾何学的に成形され、他のそのようなトランスデューサと共に位置付けられてもよい。代替的または付加的に、単一のトランスデューサは、位相がそれぞれ独立して制御され得る複数の個別に駆動されるトランスデューサ素子から形成されてもよい。そのような「フェーズドアレイ」トランスデューサは、トランスデューサ間の相対位相を調整することによって焦点ゾーンを異なる位置に導くことを容易にする。本明細書で使用されているように、「素子」という用語は、アレイ内の個々のトランスデューサまたは単一のトランスデューサの個別に駆動可能な部分のいずれかを意味する。磁気共鳴イメージング（MRI）を用いて患者および標的を視覚化し、それによって超音波ビームをガイドすることができる。

10

20

【0003】

超音波手術の非侵襲的性質は、脳腫瘍の治療に特に好ましい。しかしながら、人間の頭蓋骨は、超音波治療の臨床的実現に対する障壁となっている。経頭蓋超音波処置の障害には、頭蓋骨の形状、密度および音速における不規則性によって引き起こされる強い減衰および歪みが含まれ、これらは、焦点の破壊および/または受信される診断情報を空間的に記録する能力の低下をもたらす。

【0004】

人間の頭蓋骨に関連する課題を克服するために、1つの従来のアプローチは、頭蓋骨を通過する超音波ビームの移動から生じる位相シフトを測定し、その後、少なくとも部分的に頭蓋骨によって引き起こされる収差を考慮するために超音波パラメータを調整する。例えば、低侵襲的アプローチは、頭蓋骨によって引き起こされる振幅および位相歪みを測定するために、脳内へのカテーテル挿入用に設計された受信プローブを使用する。しかしながら、カテーテル挿入は、依然として外科手術を必要とし、それは痛みを伴うことがあり、また感染の危険を生じさせる場合がある。

30

【0005】

代替的な、完全に非侵襲的なアプローチは、頭蓋骨によって引き起こされる波の歪みを予測するために、プローブを受信するのではなく、X線コンピュータ断層撮影（CT）画像を使用する。しかしながら、実際には、相対位相の計算だけでは、高品質のフォーカシングを可能にするにはあまりにも不正確になる場合がある。例えば、腫瘍を治療するために超音波が脳内にフォーカシングされる場合、音響経路内の頭蓋骨は、容易に確認できない収差を引き起こす場合がある。そのような状況では、治療は通常、超音波焦点が標的またはその近くに生成され、焦点の質が測定される（例えば、熱画像法または音響放射力画像法（ARFI）を使用する）フォーカシング手順によって先行され、十分な焦点の質を達成するために、実験的フィードバックがトランスデューサ素子の位相を調整するために使用される。

40

【0006】

しかしながら、上述のフォーカシング処置は、かなりの時間を要する場合があり、それによって実用的でない場合があり、あるいは少なくとも患者に不便さをもたらす場合がある。さらに、処置中に超音波エネルギーが必然的に標的周囲の組織に蓄積し、それによっ

50

て健康な組織を損傷する場合がある。治療前の超音波処理の効果は、低い音響強度のみを必要とするイメージング技術（例えば、ARFI）を使用することによって最小限に抑えることができるが、一般に、治療前の超音波処理の数を制限することが望ましい。

【0007】

したがって、超音波ビームをフォーカシングさせ、高品質の超音波焦点を生成する、より効率的で信頼性の高い方法が必要とされている。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、過渡的（または一過性の、transient）キャビテーション（cavitation）・マイクロバブル（または微小気泡、microbubbles）を使用して、不規則な構造、形状、密度および／または厚さを有する組織（例えば、人間の頭蓋骨）を横切る場合に、超音波ビームを標的（またはターゲット、target）領域に自動的にフォーカシングさせるシステムおよび方法を供する。種々の実施形態では、各超音波トランスデューサ素子は、標的領域に実質的に近い焦点ゾーンにおいて、過渡的なマイクロバブルの小さなクラウド（または雲、もしくは群、cloud）を生成するのに十分な位相シフトおよびパワーレベルを有する波を伝達するように最初に励起される（またはエネルギーを与えられる、energized）。これらのマイクロバブルを生成するために使用されるトランスデューサ素子のパワーレベルおよび／または相対位相は、ビーム経路に沿った、トランスデューサ素子の幾何学形状、標的に対するそれらの位置および向き、ならびに／または関連する材料特性（例えば、組織のエネルギー吸収または使用される周波数での音速）を含む物理モデルに基づいて最初に推定されてもよい。代替的にまたは付加的に、パワーレベルおよび／または相対位相は、治療前または治療中（例えば、治療設定中）のいずれかに測定された、伝達された超音波および／または反射された超音波に基づいて推定してもよい。いずれにせよ、クラウド自体が治療目的のための超音波焦点を合わせる（または確立する、establish）ために使用されるので、完全な焦点は過渡的なマイクロバブルクラウドを生成するために不要である。最初に推定されたパワーレベルおよび／または相対位相が、標的領域においてキャビテーション・マイクロバブルを生成するのに十分である限り、不均一な介在組織によって引き起こされる音響収差を完全に考慮することは、この段階では不要であってもよい。

【0009】

マイクロバブルはガスを封入しているので、バブル表面は集合的に超音波リフレクタ（または反射体、reflector）を形成し得る。したがって、気泡から反射された超音波信号を利用して標的領域に焦点を合わせ得る。したがって、マイクロバブルを形成した後、トランスデューサ素子を励起させて、超音波ビームをそれに向けることができ、バブルからの超音波反射を分析し得る。反射超音波に関連する振幅および／または位相に基づいて、標的領域における焦点を最適化するためにトランスデューサ・パラメータ（例えば、位相シフトおよび／または振幅）を調整してもよい。これらの調整は、検出された反射信号が最適な焦点と一致するまで繰り返されてもよい。例えば、反射信号の振幅がプロセス中にモニターされている場合、反射振幅が最大値に達した場合に最適なビームフォーカシングが生じ得る。同様に、位相情報が抽出されると、反射位相と伝達位相との間の差が最小に達する場合に、最適なビームフォーカシングが起こり得る。したがって、超音波がマイクロバブルから反射される場合の測定および調整の反復サイクルを通して、高品質の超音波焦点を確実に標的領域に生成し得る。

【0010】

一実施形態では、超音波トランスデューサは、トランスデューサおよび／または他の検出機によって受信された反射信号を自動的に分析し、位相／振幅調整を決定するために必要なすべてのハードウェアコンポーネントおよび／またはソフトウェアモジュールを含むコントローラに連結される。それによって、満足のいくフォーカシング特性で標的領域に超音波ビームを自動的にフォーカシングさせる。あるいは、反射信号の分析および／またはトランスデューサ・パラメータの調整は、超音波ビームを標的領域にフォーカシングさせるために、ユーザによってマニュアルで実行されてもよい。したがって、本発明は、超

10

20

30

40

50

音波ビームが不均一な組織を横切る場合、不均一な組織から生じる収差を予測し、考慮する物理モデルを確立して信頼する必要なしに、超音波ビームが自動的またはマニュアルで標的領域にフォーカシングすることを可能にする。

【0011】

したがって、一態様では、本発明は、標的領域に複数のトランスデューサ素子を有する超音波トランスデューサをフォーカシングさせる方法に関する。種々の実施形態では、この方法は、(a) 標的領域において1以上の音響リフレクタ(acoustic reflectors)を生成すること、(b) 標的領域に第1超音波(first ultrasound waves)を伝達すること、(c) 音響リフレクタからの(または音響リフレクタから離れて、off the acoustic reflector) 第1超音波の反射を測定すること、および(d) 測定された反射に少なくとも部分的に基づいて、標的領域における超音波焦点が改善されるように、1以上のトランスデューサ素子に関連するパラメータ値を調整することを含む。パラメータ値は、第1超音波を生成するために、トランスデューサ素子を駆動する信号の周波数、位相、または振幅を含んでもよい。一実施形態では、パラメータ値は、伝達された超音波または反射された超音波の測定に少なくとも部分的に基づいて最初に推定される。さらに、この方法は、超音波造影剤(ultrasound contrast agent)を標的領域に導入することをさらに含んでもよい。

10

【0012】

音響リフレクタは、第1超音波および/または第1超音波よりも先に標的領域に伝達される第2超音波(second ultrasound waves)によって生成されてもよい。一実施形態では、第2超音波は、第1超音波とは異なる構成パラメータ(constitutive parameter)の値を有する。構成パラメータは、例えば、超音波に関連する強度レベルおよび/または周波数であってもよい。さらに、第1超音波および/または第2超音波は、物理モデルに少なくとも部分的に基づいて伝達されてもよい。

20

【0013】

種々の実施形態では、方法は、超音波トランスデューサを複数のサブ領域(sub-region)に分割することをさらに含み、各サブ領域は、複数のトランスデューサ素子を有する。第1超音波および第2超音波は、トランスデューサの異なるサブ領域から伝達されてもよい。付加的または代替的に、第1超音波は第1サブ領域によって伝達されてもよく、反射は第2サブ領域によって測定され、第1サブ領域は第2サブ領域とは異なっている。いくつかの実施形態では、第1超音波は、トランスデューサの第1サブ領域によって伝達され、その後、反射は第1サブ領域によって測定される。

30

【0014】

種々の実施形態では、方法は、(e) 調整されたパラメータ値に基づいて、音響リフレクタおよび/または第2音響リフレクタに第2超音波を伝達すること、ならびに、停止条件(stopping condition)が満たされるまで、ステップ(c)、(d)および(e)を繰り返すことを含む。停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下回ること、および/または反復回数(a number of iterations)が所定の限度を超えることを含んでもよい。いくつかの実施形態では、方法は、(e) 調整されたパラメータ値に基づいて、標的領域において1以上の第2音響リフレクタの生成を引き起こすように、該標的領域に第2超音波を伝達すること、ならびに、停止条件が満たされるまで、ステップ(b)、(c)、(d)および(e)を繰り返すことを含む。停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下回ること、および/または反復回数が所定の限度を超えることを含んでもよい。

40

【0015】

別の態様では、本発明は、超音波トランスデューサをフォーカシングさせるためのシステムに関する。種々の実施形態では、システムは、複数のトランスデューサ素子を有する超音波トランスデューサおよびコントローラを含む。コントローラは、(a) 超音波トランスデューサを使用して、標的領域において1以上の音響リフレクタを生成させるようになっており、(b) 第1超音波を標的領域に伝達するようになっており、(c) 音響リフ

50

レクタからの第1超音波の反射を測定するようになっており、および(d)測定された反射に少なくとも部分的に基づいて、標的領域における超音波焦点が改善されるように、1以上のトランスデューサ素子に関連するパラメータ値を調整するようになっている。パラメータ値は、第1超音波を生成するために、トランスデューサ素子を駆動する信号の周波数、位相および/または振幅を含んでもよい。一実施形態では、コントローラは、伝達された超音波または反射された超音波の測定値に基づいて、パラメータ値を最初に推定するようにさらになっている。さらに、システムは、超音波造影剤を標的領域に導入するための投与デバイスを含んでもよい。一実施形態では、システムは、音響リフレクタからの反射を測定するための検出機デバイスを含む。別の実施形態では、システムは、音響リフレクタの生成を検出するためのイメージャーおよび/または検出機デバイスを含む。

10

【0016】

コントローラは、トランスデューサ素子に、音響リフレクタからの反射を測定させるようになっていてもよい。さらに、コントローラは、第1超音波に、音響リフレクタを生成させるようになっていてもよい。いくつかの実施形態では、コントローラは、トランスデューサ素子に、音響リフレクタを生成するように第2超音波を標的領域に伝達させるようにさらになっており、第2超音波は第1超音波よりも先に標的領域に伝達される。一実施形態では、第2超音波は、第1超音波とは異なる構成パラメータの値を有する。構成パラメータは、例えば、超音波に関連する強度レベルおよび/または周波数であってもよい。いくつかの実施形態では、コントローラはさらに、物理モデルに少なくとも部分的に基づいて、第1超音波および/または第2超音波を伝達するようになっている。

20

【0017】

種々の実施形態では、超音波トランスデューサは複数のサブ領域を含み、各サブ領域は複数のトランスデューサ素子を有する。コントローラは、トランスデューサの異なるサブ領域に、第1超音波および第2超音波を伝達させるようになっている。一実施形態では、コントローラは、第1サブ領域に第1超音波を伝達させ、第2サブ領域に反射を測定させるようにさらになっており、第1サブ領域は第2サブ領域とは異なる。付加的または代替的に、コントローラは、トランスデューサの第1サブ領域に、第1超音波を伝達させ、その後、反射を測定するようになっていてもよい。

【0018】

種々の実施形態では、コントローラは、(e)調整されたパラメータ値に基づいて、音響リフレクタおよび/または第2音響リフレクタに第2超音波を伝達し、また停止条件が満たされるまで、ステップ(c)、(d)、(e)を繰り返すようにさらになっている。停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下回ること、および/または反復回数が所定の限度を超えることを含んでもよい。いくつかの実施形態では、コントローラは、(e)調整されたパラメータ値に基づいて、標的領域において1以上の第2音響リフレクタの生成を引き起こすように該標的領域に第2超音波を伝達し、また停止条件が満たされるまで、ステップ(b)、(c)、(d)および(e)を繰り返すようにさらになっている。停止条件は、現在測定される反射と、前に測定された反射との間の位相差が閾値を下回ること、および/または反復回数が所定の限度を超えることを含む。

30

40

【0019】

本明細書で使用する「実質的に(substantially)」という用語は、約10%を意味し、ある実施形態では約5%を意味する。本明細書を通して、「一例(one example、またはan example)」、「一実施形態(one embodiment、またはan embodiment)」とは、例に関連して記載される特定の特徵、構造、または特性が、本技術の少なくとも一例を含むことを意味する。したがって、本明細書全体の様々な箇所における「一例において(in one example、またはin an example)」、「一実施形態(one embodiment、またはan embodiment)」という語句は必ずしもすべて同じ例を指しているわけではない。さらに、特定の特徵、構造、ルーチン、ステップ、または特性は、技術の1以上の例において、あらゆる適切な方法で組み合わせてもよい。本明細書で供される見出しは、便宜上のものであり

50

、請求される技術の範囲または意味を限定または解釈することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0020】

図面において、同様の参照符号は、概して、異なる図を通して同じ部分を指す。また、図面は必ずしも原寸に比例するものではなく、その代わりに本発明の原理を例示することに重点が置かれている。以下の記載では、本発明の種々の実施形態を以下の図面を参照して記載する。

【0021】

【図1】図1は、種々の実施形態による、フォーカスされた超音波システムを示す図である。

10

【図2】図2は、種々の実施形態による、標的組織領域に送られ、それによってトランスデューサの焦点ゾーンに位置する組織内にマイクロバブルを生成させる超音波ビームを示す図である。

【図3A】図3Aは、種々の実施形態による、オートフォーカシング方法を実行するトランスデューサ素子の様々な構成を示す図である。

【図3B】図3Bは、種々の実施形態による、オートフォーカシング方法を実行するトランスデューサ素子の様々な構成を示す図である。

【図3C】図3Cは、種々の実施形態による、オートフォーカシング方法を実行するトランスデューサ素子の様々な構成を示す図である。

【図4】図4は、種々の実施形態による、オートフォーカシングのアプローチを示すフローチャートである。

20

【発明を実施するための形態】

【0022】

図1は、頭蓋骨を通して患者の脳に超音波をフォーカシングさせるための例示的な超音波システム100を示すが、当業者は、本明細書に記載の超音波システム100を人体の任意の部分に適用できることを理解されよう。種々の実施形態では、システム100は、トランスデューサ素子104のフェーズドアレイ102と、フェーズドアレイ102を駆動するビーム形成機106と、ビーム形成機106と接続するコントローラ108と、ビーム形成機106に入力電子信号を供する周波数発生機110とを含む。

【0023】

30

アレイ102は、それを頭蓋骨の表面または頭蓋骨以外の身体部分に位置付けるのに適した湾曲形状（例えば、球状または放物線状の形状）を有してもよく、あるいは1以上の平面または他の形状の部分を含んでもよい。その寸法は、用途に応じて、ミリメートルから数十センチメートルの間で変化させてもよい。アレイ102のトランスデューサ素子104は、圧電セラミック素子としてもよく、素子104間の機械的連結を弱らせること（damping）に適したシリコーンゴムまたは他の任意の材料に取り付けてもよい。圧電複合材料、または一般に電気エネルギーを音響エネルギーに変換することができる任意の材料を使用してもよい。トランスデューサ素子104への最大電力伝達を保証するために、素子104は、入力コネクタ・インピーダンスと整合する50Ωでの電氣的共振用に構成されていてもよい。

40

【0024】

トランスデューサアレイ102は、ビーム形成機106に連結され、ビーム形成機106は、個々のトランスデューサ素子104を駆動して、それによって、それらが集合的にフォーカスされた超音波ビームまたはフォーカスされた超音波場を生成する。n個のトランスデューサ素子の場合、ビーム形成機106は、n個の駆動回路（またはドライバ回路、driver circuit）を含んでもよく、各回路は、増幅機118および位相遅延回路120を含むか、またはそれらから成る。駆動回路は、トランスデューサ素子104のうちの1つを駆動する。ビーム形成機106は、周波数発生機110から、典型的には0.1MHzから10MHzまでの範囲の無線周波数（RF）入力信号を受信する。周波数発生機110は、例えばスタンフォードリサーチシステムズから入手可能なモデルDS345発生

50

機であってよい。入力信号は、ビーム形成機 106 の n 個の増幅機 118 および遅延回路 120 のために n 個のチャンネルに分割されてもよい。いくつかの実施形態では、周波数発生機 110 はビーム形成機 106 と一体化されている。無線周波数発生機 110 およびビーム形成機 106 は、同じ周波数であるが、異なる位相および / または異なる振幅でトランスデューサアレイ 102 の個々のトランスデューサ素子 104 を駆動するようになっている。

【0025】

ビーム形成機 106 によって加えられる増幅率または減衰率 $\alpha_1 - \alpha_n$ および位相シフト $a_1 - a_n$ は、不均一な組織（例えば、患者の頭蓋骨）を通して超音波エネルギーを標的領域（例えば、患者の脳における 1 の領域）へと伝達およびフォーカシングさせるように働く。増幅率および / または位相シフトを調整することによって、焦点ゾーンの所望の形状および強度を標的領域に形成し得る。

【0026】

増幅率および位相シフトは、ソフトウェア、ハードウェア、ファームウェア、ハードワイヤリング、またはそれらの任意の組合せを通じて計算機能を供し得るコントローラ 108 を使用して計算されてもよい。例えば、コントローラ 108 は、トランスデューサ素子 104 の周波数、位相シフトおよび / または増幅率を決定するために、従来の方法で、また過度の実験なしに、ソフトウェアでプログラムされた汎用または専用のデジタルデータプロセッサを利用してもよい。特定の実施形態では、コントローラの計算は、頭蓋骨の特性（例えば、構造、厚さ、密度など）および音響エネルギーの伝播に対するそれらの影響に関する詳細な情報に基づいている。種々の実施形態では、そのような情報は、磁気共鳴イメージング（MRI）デバイス、コンピュータ断層撮影（CT）デバイス、陽電子放射断層撮影（PET）デバイス、単一光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）デバイス、または超音波検査デバイスなどのイメージャー 122 から得られる。イメージャー 122 は、頭蓋骨の三次元画像を再構成するのに適した二次元画像のセットを供することができ、そこから厚さおよび密度を推測することができる。あるいは、画像取得は三次元であってもよい。さらに、画像操作機能は、イメージャー 122、コントローラ 108、または別個のデバイスにおいて実装されてもよい。

【0027】

システム 100 は、本発明の範囲内で様々な方法で変更されてもよい。例えば、診断用途のために、システムは、伝達された超音波または反射された超音波を測定し、さらなる処理のために、それが受信した信号をコントローラ 108 に供し得る検出機デバイス 124 をさらに含んでもよい。反射信号および伝達信号はまた、位相シフトおよび / もしくは増幅率を決定するための、またはビーム形成機 106 の位相調整および振幅調整のためのフィードバックのための代替的または付加的なソースを供してもよい。システム 100 は、患者の頭蓋骨に対してトランスデューサ素子 104 のアレイ 102 を配置するためのポジショナーを含んでもよい。超音波治療を脳以外の身体部分に適用するために、トランスデューサアレイ 102 は異なる形状（例えば、シリンダー状）をとってもよい。いくつかの実施形態では、トランスデューサ素子 104 は、移動可能かつ回転可能に取り付けられ、フォーカシング特性を改善するために利用することができる機械的自由度を供する。そのような可動トランスデューサは、コントローラ 108 のコンポーネントによって、または別個の機械的コントローラによって駆動され得る従来のアクチュエータによって調整されてもよい。

【0028】

図 2 を参照して、種々の実施形態では、コントローラ 108 は、ビームフォーマ 106 に強度閾値を超える駆動信号をトランスデューサ素子 104 に供させて、それによって、トランスデューサ素子 104 によって放射された音響エネルギーが、組織に含まれる液体において、バブルまたはガスバブルの小さなクラウド（または、マイクロバブル）202 を生成し得る。ガスバブルは、伝播する超音波によって生じる負圧に起因して、または加熱された液体が破裂して、ガス / 蒸気で満たされる場合に形成され得る。一実施形態では

、コントローラ 108 は、物理モデルを使用して各トランスデューサ素子 104 から放射された超音波の強度および / または位相シフトを推定する。例えば、物理モデルは、トランスデューサ素子 104 の幾何学形状、および標的領域 206 に対するそれらの位置および向き、ならびに素子 104 から伝達される超音波の振幅および位相に関する情報に基づいて、フォーカシング特性（例えば、焦点ゾーン 204 の形状、サイズおよび位置）を予測してもよい。さらに、物理モデルは、例えば製造、使用および修理中に、ならびに / または素子 104 が熱により変形する結果として、トランスデューサ素子 104 がそれらの予測される位置から移動またはシフトすることから生じるトランスデューサ出力誤差を考慮してもよい。トランスデューサの出力誤差を決定する方法に関する追加の情報は、米国特許第 7535794 号に供されており、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、物理モデルは、フォーカシング特性を予測するためのビーム経路に沿った材料特性（例えば、組織のエネルギー吸収または使用周波数における音速）などのパラメータをさらに含む。また、材料特性は、上述のようにイメージャー 122 および / または他の適切なデバイスを使用して収集してよい。所望のフォーカシング特性、トランスデューサ素子 104 の予測および実際の幾何学的形状、ならびに標的領域 206 に対するそれらの位置および向きなどの特定の入力を提供することによって、物理モデルは、標的領域 206 に焦点を生成するようにトランスデューサ素子 104 に関連する必要な振幅および / または位相を計算することができる。単純化した例では、すべてのトランスデューサ素子 104 は、単一の振幅値を有するが、マイクロバブル形成の閾値を超える焦点強度を作り出すように様々な位相シフトを有する超音波を伝達する。

20

【0030】

あるいは、トランスデューサ素子 104 の強度レベルおよび / または相対位相は、治療前または治療中（例えば、治療設定中）のいずれかで測定された、伝達された超音波および / または反射された超音波に基づいて決定されてもよい。さらに、これらの測定値を利用して、物理的予測モデルのパラメータを調整してもよい。いずれの場合でも、超音波ビームの推定される強度レベルおよび / または相対位相は、不均一な介在組織によって引き起こされる音響収差を完全に考慮する必要なしに、標的領域 206 に実質的に近い焦点ゾーン 204 にマイクロバブル 202 を生成するのに十分であってもよい。

30

【0031】

マイクロバブル生成の閾値レベルを超える強度での超音波エネルギーの伝達は、比較的短時間であってもよい（例えば、数ミリ秒以下の期間にわたって生じてもよい）が、焦点ゾーン 204 の外側の組織内（例えば、近距離場 208 内）に実質的にマイクロバブルを生成させることなく焦点ゾーン 204 内にマイクロバブル 202 を生成させるのに十分長い。かかる超音波エネルギーの伝達が比較的短時間であることは、周囲の組織の加熱を最小限に抑える。さらに、閾値強度は、各患者および / または組織構造によって異なってもよいが、適切な閾値強度は、当業者によって（例えば、マイクロバブル 202 の生成に敏感なモニター機構の使用を通じて）容易に決定され得る。例えば、マイクロバブル 202 の形成は、イメージャー 122 および / または超音波検出機デバイス 124 を使用してモ

40

【0032】

いくつかの実施形態では、マイクロバブル 202 は、患者の体内の静脈内に導入され、全身的に患者内に注入されてもよく、局所的に標的領域内に注入されてもよい。例えば、マイクロバブル 202 は、その後気化する液滴、ガスで満たされたバブル、または従来の超音波造影剤などの他の同様の物質の形態で患者の体内に導入されてもよい。

【0033】

マイクロバブル 202 は、その中に気体が封入されているため、超音波のリフレクタとして作用し、そこからの反射を用いて標的領域 206 におけるフォーカシング特性に関する情報を得ることができる。したがって、いくつかの実施形態では、マイクロバブル 20

50

2の形成が(例えば、イメージャー122によって取得された画像または検出機デバイス124によって検出された反射信号を使用して)検出されると、コントローラ108は、生成されたマイクロバブルに超音波を伝達し、以下にさらに記載するようなオートフォーカシング手順を開始するように、トランスデューサ素子104を再励起してもよい。再放射された超音波ビームは、マイクロバブル202を生成するために利用されるビームと同じか、または異なる強度レベルおよび/または位相シフトを有してもよい。

【0034】

マイクロバブル202からの超音波反射は、検出機デバイス124を使用して測定されてもよく、次いで検出機デバイス124は、結果として生じる信号をコントローラ108に伝達してもよい。あるいは、トランスデューサ素子104は、伝達機能および検出機能の両方を有してもよい。図3Aを参照して、一実施形態では、各個々のトランスデューサ素子104は、超音波信号をマイクロバブルに伝達することと、そこから反射された超音波信号を受信することとを交互に繰り返す。例えば、すべてのトランスデューサ素子104は、実質的に同時にマイクロバブル202に超音波を伝達してもよく、その後そこからエコー信号を受信してもよい。図3Bを参照して、一実施形態では、トランスデューサアレイは、複数のサブ領域302に分割されている。各サブ領域302は、トランスデューサ素子104の一次元アレイまたは二次元アレイ(すなわち、行またはマトリックス)を含んで成る。サブ領域302は、別々に制御可能であってもよい(すなわち、それらはそれぞれ、(i)他のサブ領域302の振幅および/または位相とは独立した、振幅および/または位相で超音波を放射することができ、(ii)マイクロバブル202からの反射波を測定することができる)。一実施形態では、サブ領域302は、互いに異なる振幅および/または位相が割り当てられ、一度に1つずつ作動されて(または活性化されて、activated)、マイクロバブル202に超音波を伝達し、そこから反射を受信する。図3Cを参照して、別の実施形態では、トランスデューサアレイは、伝達領域304と受信領域306とに分割されている。伝達領域304におけるトランスデューサ素子は超音波を伝達し、一方、受信領域306におけるトランスデューサ素子は反射波を受信する。引き続いて、受信された反射波は、分析のためにコントローラ108に伝達される。伝達領域304および受信領域306は、トランスデューサアレイの様々な位置で異なるパターンおよび形状に構成することができる。

【0035】

測定波反射信号がコントローラ108に供されると、コントローラ108はそれらを分析して、反射ビームに関連する振幅および/または位相などの情報を取得し得る。一実施形態では、コントローラ108は、測定された反射の位相 ϕ_{ref} を、伝達された波の位相 ϕ_{tra} と比較し、それらの間の差($\Delta\phi = \phi_{ref} - \phi_{tra}$)を決定し、当該差にしたがってトランスデューサ素子104を動作させる。例えば、コントローラ108は、各トランスデューサ素子104に、決定された位相差 $\Delta\phi$ の位相シフトを有する別の超音波ビームを焦点204に伝達させてもよく、マイクロバブル202から生じる反射を測定してもよい。また、反射された超音波と伝達された超音波との位相差は、次の超音波処理(またはソニケーション、sonication)のための位相値補正として設定されてもよい。このプロセスは、反射波と伝達波との間の位相差が閾値(例えば、 10°)を下回るまで反復的に実施することができ、これは、超音波ビームが、所望のフォーカシング特性で(例えば、所望の形状および/または熱処理に最適な電力を有し)標的領域にフォーカシングすることを示す。位相シフト調整手順は、他の条件が満たされた場合に終了してもよい。例えば、位相シフト調整は、非常に多い繰り返しが行われた場合(例えば、20回を超える反復)、または2つの連続する繰り返し間の偏差の改善が小さすぎる場合(例えば、 $\Delta\phi_{n+1} - \Delta\phi_n < 5^\circ$)に停止されてもよい。

【0036】

フォーカシングプロセス中の各超音波処理における超音波の振幅は、同じでも異なってもよい。一実施形態では、マイクロバブルの形成後に、ビームの強度は、崩壊するマイクロバブルの閾値レベル未満であり、マイクロバブル202を崩壊させることなく、標

10

20

30

40

50

的領域において焦点ゾーンを生成するように、次の超音波処理中に低い強度に維持される。結果として生じる反射は、焦点ゾーンが所望の特性を有することを保証するために検出され、測定される。そうでなければ、必要な調整が、反射信号と予測された信号との間の偏差に基づいて行われる。フォーカシングプロセスが完了した後、マイクロバブル202が少なくとも部分的に消散および/または崩壊することを可能にするために、第1処置用超音波伝達 (first treatment ultrasound transmission) を遅らせてもよい。フォーカシングプロセス中に、超音波造影剤がマイクロバブル形成のために導入される場合、生成されたマイクロバブルが実質的に崩壊するまで、または少なくともそれらが引き起こす増強された超音波エネルギー吸収が最小になるまで処置は延期されてもよい。

【0037】

他の実施形態では、処置は、マイクロバブル202の存在下で行われる(すなわち、治療超音波処理は、マイクロバブル202の存在下で送られる)。マイクロバブル202は、送られる超音波の周波数で振動し得、および/またはいくらかの限られた局所的キャビテーションを生成させ得るので、それらは、機械的・熱エネルギー変換を増加させ得、焦点ゾーンでのエネルギーの吸収を高め得、それによって標的組織をより早く、より効率的にアブレーションし得る。

【0038】

種々の実施形態では、コントローラ108は、上述したような特定の機能(例えば、反射信号の分析、測定された位相と伝達された位相との比較、および/または位相/振幅の調整)を自動的に実行するために必要なすべてのハードウェアコンポーネントおよび/またはソフトウェアモジュールを含む。したがって、本明細書に記載されるようなフォーカシングアプローチは自動的に実行されてもよい。代替的に、反射信号の分析および/または位相/振幅の調整は、高品質の超音波焦点を生成するためにユーザによって部分的にマニュアルで実行されてもよい。

【0039】

図4は、種々の実施形態による、超音波フォーカシングのアプローチを示すフローチャート400である。第1ステップ402において、トランスデューサ素子から放射された超音波ビームの初期パラメータ値(例えば、周波数、振幅および/または位相)は、例えば、物理モデルならびに/または伝達された超音波および/もしくは反射された超音波の測定値を使用して推定される。第2ステップ404において、推定されたパラメータに基づいて、トランスデューサ素子は、超音波を標的領域に伝達し、その中にマイクロバブルを生成させる。第3ステップ406において、マイクロバブルから反射された超音波が測定される。第4ステップ408において、測定された反射が分析されて、所望のフォーカシング特性を有する焦点ゾーンが標的領域に形成されているかどうか判定される。もしそうであれば、標的の処置を開始するように、トランスデューサ素子は、トランスデューサ・パラメータの現在の値に基づいて、超音波を伝達する(ステップ410)。もしそうでなければ、測定された反射波に基づいて、トランスデューサ素子のパラメータ値の新しいセットが決定され、超音波素子は、マイクロバブルに波を向けるために新しいセットの値を適用する(ステップ412)。次に、標的領域で所望のフォーカシング特性が達成されるまで、ステップ406、408、412が繰り返される。各反復において、超音波は、前の反復におけるマイクロバブルと同じか、または異なるマイクロバブルに伝達されてもよい。結果として、2回の反復で受信した反射は、同じか、または異なるマイクロバブルからのものであってもよい。したがって、このアプローチは、不均一な介在組織の存在にもかかわらず、超音波ビームが標的領域にオートフォーカシングすることを可能にする。

【0040】

当業者は、上述のようなフォーカシングアプローチにおける変形が可能であり、したがって、本発明の範囲内であることを理解するであろう。例えば、本明細書に記載されるようにキャビテーションバブルを使用してフォーカシングを実行するために、トランスデューサ素子104の大多数を作動させる必要はなく、各超音波処理において、作動されるト

10

20

30

40

50

ランスデューサ素子の数は変えてもよい。例えば、マイクロバブル202を生成するための第1超音波処理において、超音波を伝達および/または受信するために、ランスデューサ素子104の一部を(例えば、10個の素子ごとに1つ)選択してもよい。次いで、選択されたランスデューサ素子に関連する計算された位相差は、選択されていないランスデューサ素子に関連する位相差を得るために、任意の適切な推定アプローチを使用して補間、外挿または処理されてもよい。次の超音波処理では、フォーカシングステップ(すなわち、補間された(または、外挿された)位相差に基づいて、超音波をマイクロバブル202に伝達し、マイクロバブル202からの反射を受信すること)を繰り返すために、前に選択されなかったランスデューサ素子の一部を使用してもよい。現在の超音波処理における選択されたランスデューサ素子は、前の超音波処理における選択されたランスデューサ素子を含んでも含まなくてもよく、選択された素子の数は、各超音波処理において異なってもよい。

10

【0041】

さらに、マイクロバブル202は、代替として、従来の二重周波数アプローチを使用して生成されてもよい。すなわち、超音波ビームは、焦点ゾーン204においてマイクロバブル202を生成するために1の周波数で送られ、続いて、上述のようにオートフォーカシングアプローチを開始するために、別の周波数で送られる。当業者は、標的領域206において超音波ビームをオートフォーカシングするために、マイクロバブル202を利用するあらゆる変形例も本発明の範囲内であることを理解するであろう。

20

【0042】

一般に、上述したような、(物理モデルおよび/または測定値に基づいて)ランスデューサ素子に関連するランスデューサ・パラメータ(例えば、周波数、振幅および/または位相)の初期値を計算すること、反射信号を分析すること、ランスデューサ素子の新しいパラメータ値を決定すること、および/または超音波動作を調整することを含む、超音波ビームのオートフォーカシングを実行する機能は、イメージャーのコントローラおよび/または超音波システム内に統合されているか、あるいは別の外部コントローラによって供されているかにかかわらず、ハードウェア、ソフトウェア、またはその両方の組合せで実装される1以上のモジュールでなってもよい。機能が1以上のソフトウェア・プログラムとして供される態様では、プログラムは、FORTRAN、PASCAL、JAVA(登録商標)、C、C++、C#、BASIC、様々なスクリプト言語および/またはHTMLなどのいくつかの高レベル言語のいずれかで書かれてもよい。さらに、ソフトウェアは、対象コンピュータに存するマイクロプロセッサに向けられたアセンブリ言語で実装することができる。例えば、ソフトウェアが、IBM PCまたはPCクローンにおいて動作するように構成されている場合、インテル80x86アセンブリ言語で実装してもよい。ソフトウェアは、限定されないが、フロッピー(登録商標)ディスク、ジャンプドライブ、ハードディスク、光ディスク、磁気テープ、PROM、EPROM、EEPROM、フィールド・プログラマブル・ゲートアレイまたはCD-ROMを含む製品で具体的に表現されてもよい。ハードウェア回路を使用する態様は、例えば、1以上のFPGA、CPLDまたはASICプロセッサを使用して実装してもよい。

30

【0043】

さらに、本明細書で使用される「コントローラ(controller)」という用語は、上述のような任意の機能を実行するために利用されるすべての必要なハードウェアコンポーネントおよび/またはソフトウェアモジュールを広く含む。コントローラは、複数のハードウェアコンポーネントおよび/またはソフトウェアモジュールを含んでもよく、機能は、異なるコンポーネントおよび/またはモジュール間で展開することができる。

40

【0044】

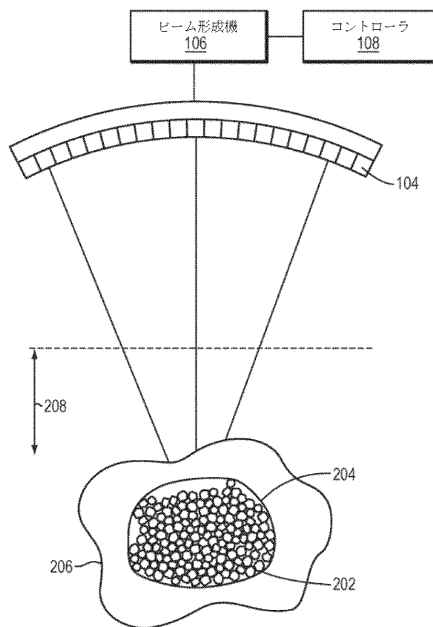
本発明の特定の実施形態は上述に記載されている。しかしながら、本発明はこれらの実施形態に限定されないことを明確に留意されたい。むしろ、本明細書に明示的に記載されているものに対する追加および修正もまた本発明の範囲内に含まれる。

50

【関連出願の相互参照】

本出願は、2016年7月25日に出願された米国仮特許出願第62/366200号の利益および優先権を主張し、その全開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【图 2】



【図 3 A】

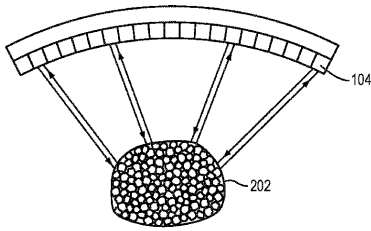


FIG. 3A

【図 3 B】

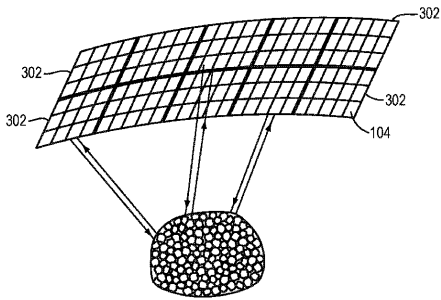


FIG. 3B

【図 3 C】

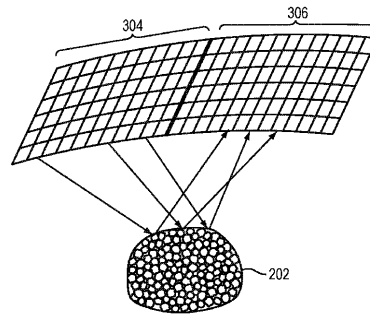
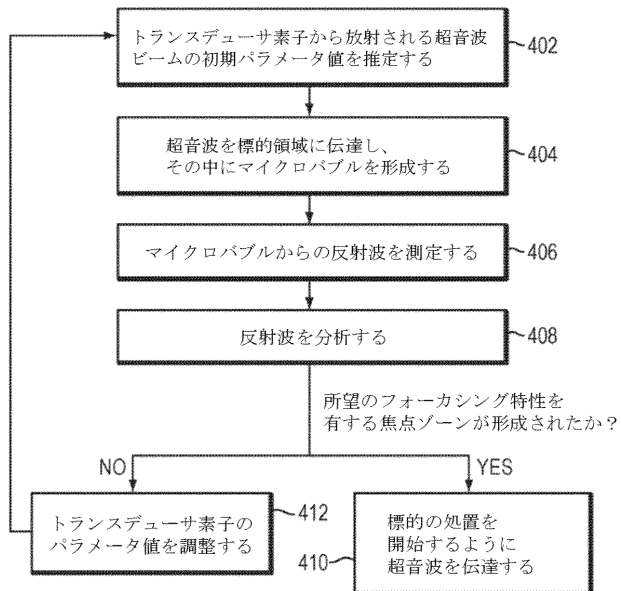


FIG. 3C

【図 4】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/000990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N7/02 A61B17/22 A61B8/00 A61B8/08
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 515 134 A (KING FAHAD MEDICAL CITY KPMC [SA]) 17 December 2014 (2014-12-17)	18-30,32
Y	paragraphs [0031], [0032], [0034], [0035], [0041] - [0043]; figure 7	33-36
X	----- HAWORTH ET AL: "Towards Aberration Correction of Transcranial Ultrasound Using Acoustic Droplet Vaporization", ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 34, no. 3, 23 October 2007 (2007-10-23), pages 435-445, XP022492739, ISSN: 0301-5629, DOI: 10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2007.08.004 the whole document ----- -/-	18-21, 23-32,37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2017

Date of mailing of the international search report

16/11/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rosander, Frida

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/000990

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/138050 A1 (SUNNYBROOK HEALTH SCIENCES CT [CA]; HYNYNEN KULLERVO HENRIK [CA]; O'RE) 12 September 2014 (2014-09-12)	33-36
A	paragraphs [0026] - [0029], [0032] - [0035]; claim 12; figures 2A-D, 3, 4, 5 -----	27-30
A	US 2013/053678 A1 (VITEK SHUKI [IL] ET AL) 28 February 2013 (2013-02-28) paragraphs [0022] - [0025] -----	18-37
A	US 5 092 336 A (FINK MATHIAS [FR]) 3 March 1992 (1992-03-03) column 1, line 55 - column 4, line 22; figures 1-3 -----	18-37
A	US 2010/241036 A1 (VORTMAN KOBI [IL] ET AL) 23 September 2010 (2010-09-23) the whole document -----	18-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2017/000990

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2017/ 000990

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-17

Claim 1 relates to a method which i.a. includes the step of "transmitting first ultrasound waves to the target region". According to the description (e.g. paragraphs [0003], [0039]) such ultrasound waves may be used for ablation of tumors, targeted drug delivery, control of the blood-brain barrier, lysing of clots, and other surgical procedures. Thus, claims 1-17 refer to a method for treatment of the human body by surgery. According to Rules 39.1(iv) and 67.1(iv) PCT, neither a search nor an international preliminary examination is required to be carried out on these claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2017/000990

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2515134 A	17-12-2014	EP 3099379 A1 GB 2515134 A US 2016339273 A1 WO 2015110836 A1	07-12-2016 17-12-2014 24-11-2016 30-07-2015
WO 2014138050 A1	12-09-2014	CA 2898503 A1 CN 105073016 A EP 2964096 A1 HK 1216982 A1 US 2016007954 A1 WO 2014138050 A1	12-09-2014 18-11-2015 13-01-2016 16-12-2016 14-01-2016 12-09-2014
US 2013053678 A1	28-02-2013	CN 103826534 A EP 2750598 A1 US 2013053678 A1 WO 2013030671 A1	28-05-2014 09-07-2014 28-02-2013 07-03-2013
US 5092336 A	03-03-1992	AT 111252 T CA 2009522 A1 DE 69012165 D1 DE 69012165 T2 EP 0383650 A1 ES 2062430 T3 FR 2642640 A1 IL 93232 A JP 3084033 B2 JP H0394743 A US 5092336 A	15-09-1994 08-08-1990 13-10-1994 16-03-1995 22-08-1990 16-12-1994 10-08-1990 15-03-1993 04-09-2000 19-04-1991 03-03-1992
US 2010241036 A1	23-09-2010	CN 101242872 A US 2007016039 A1 US 2010241036 A1 WO 2006136912 A1	13-08-2008 18-01-2007 23-09-2010 28-12-2006

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

F ターム(参考) 4C601 BB09 BB16 DD11 DE06 EE09 EE16 FF13 FF16 GB04 GB06
HH02 HH29 JB36 JB37 JB40

专利名称(译)	使用反射的超声波自动对焦		
公开(公告)号	JP2019521799A	公开(公告)日	2019-08-08
申请号	JP2019502611	申请日	2017-07-19
[标]申请(专利权)人(译)	因赛泰克有限公司		
申请(专利权)人(译)	InSightec的有限公司		
发明人	オレグ・プルス ヨアヴ・レヴィ		
IPC分类号	A61B8/14		
FI分类号	A61B8/14		
F-TERM分类号	4C601/BB09 4C601/BB16 4C601/DD11 4C601/DE06 4C601/EE09 4C601/EE16 4C601/FF13 4C601/FF16 4C601/GB04 4C601/GB06 4C601/HH02 4C601/HH29 4C601/JB36 4C601/JB37 4C601/JB40		
代理人(译)	阿依鸭毛 绘马晴彦		
优先权	62/366200 2016-07-25 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

将具有多个换能器元件的超声换能器聚焦到目标区域上的各种方法包括在目标区域中产生至少一个声反射器，将超声波发射到声反射器，以及从声反射器反射。至少部分地基于所测量的反射来测量和调整与换能器元件相关联的参数值。[选择]图2

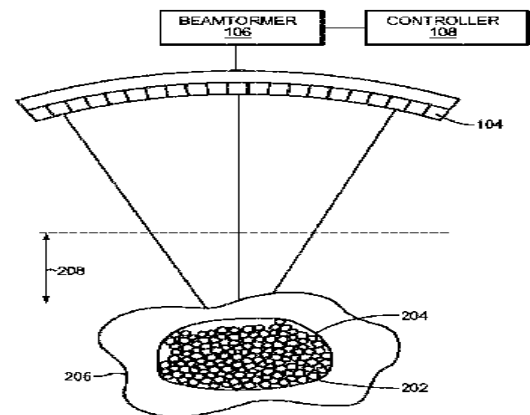


FIG. 2