



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2019-0097165  
(43) 공개일자 2019년08월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61N 7/02 (2006.01) A61B 8/00 (2006.01)  
A61B 8/08 (2006.01) A61N 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61N 7/02 (2013.01)  
A61B 34/10 (2016.02)
- (21) 출원번호 10-2019-7020590
- (22) 출원일자(국제) 2017년12월22일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년07월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2017/051595
- (87) 국제공개번호 WO 2018/112664  
국제공개일자 2018년06월28일
- (30) 우선권주장  
62/438,283 2016년12월22일 미국(US)

- (71) 출원인  
서니브룩 리서치 인스티튜트  
캐나다 온타리오주 엠4엔 3엔5 토론토 베이뷰 애비뉴 2075
- (72) 발명자  
히닌년, 쿨러보  
캐나다 엠4취 4에스3 온타리오 토론토 랜돌프 로드 150  
휴즈, 알렉  
캐나다 엠5엔 7비1 온타리오 미시사우가 메이플 게이트 서클 6053  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
신동호

전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 **경두개 초음파 치료 및 영상화 절차 수행을 위한 시스템 및 방법**

**(57) 요약**

경두개 초음파 트랜스듀서 어레이를 사용하여 경두개 진단 절차를 수행하기 위한 시스템 및 방법이 제공된다. 어레이 구성요소는 그것과 함께 관련된 원거리 필드 영역이 환자의 뇌 내부에서 공간적으로 서로 중첩되도록 위치하도록 배향된다. 어레이 구성요소는 두개골에 대략 수직으로 배향될 수 있어, 초음파 에너지를 뇌에 효율적으로 커플링 시킬 수 있다. 어레이 구성요소는 어레이 구성요소와 입체 이미지 데이터 사이의 정렬에 기초하여 펄스의 타이밍이 제어되는 초음파 펄스를 생성하도록 제어되어, 초음파 에너지는 어레이 구성요소의 공간적으로 중복되는 원거리 필드 내의 타겟에 집중된다. 각각의 초음파 빔이 두개골 내에 집중되어 뇌에 대하여 발산될 수 있도록 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 두개골에 대해 위치되고 배향될 수 있다.

**대표도** - 도1a

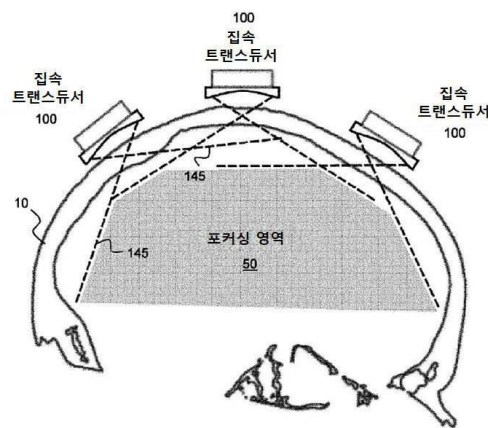


FIG. 1A

(52) CPC특허분류

*A61B 8/0808* (2013.01)

*A61B 8/4209* (2013.01)

*A61B 8/4477* (2013.01)

*A61B 8/4494* (2013.01)

*A61B 8/52* (2013.01)

*A61B 90/50* (2016.02)

*A61N 2007/0021* (2013.01)

*A61N 2007/0052* (2013.01)

*A61N 2007/0078* (2013.01)

(72) 발명자

**덩, 루루**

캐나다 엠2케이 3씨7 온타리오 토론토 케나스톤 가  
든스 1706-18

**오라일리, 메간**

캐나다 엠1취 3엘2 온타리오 스카보로우 마드라스  
크레센트 17

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

경두개 진단 또는 치료 절차(diagonostic or therapeutic transcranial procedure)를 수행하기 위한 시스템으로서,

환자의 머리의 주위에 배치되도록 구성된 지지 프레임;

상기 지지 프레임에 의하여 지지되는 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소; 및

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들에 작동 가능하게 연결된 제어 및 프로세싱 하드웨어를 포함하고,

여기서 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 환자의 두개골을 통해 초음파를 전송하기 위해 상기 지지 프레임에 대하여 미리-선택된 위치 및 방향으로 지지되고, 상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각에 관련된 원거리 필드 영역(far field region)이 환자의 뇌 내에 위치한 원거리 필드 중첩 영역 내에서 공간적으로 중첩되고,

여기서 상기 제어 및 프로세싱 하드웨어는 상기 초음파 에너지가 원거리 필드 중첩 영역 내의 미리 선택된 영역에 집중되도록 상기 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소로부터 초음파 펄스를 생성하도록 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 제어하고, 및 상기 환자와 관련된 입체 영상 데이터와 함께 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 미리 선택된 위치 및 방향이 공간적으로 등록된(registering) 등록 데이터에 기초하여 초음파 펄스의 타이밍을 제어하도록 구성되는 시스템.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골의 표면에 대해 대략 수직이 되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 시스템.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(normal vector)의 10도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 시스템.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(normal vector)의  $\pm 15$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 시스템.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(*beam axis*)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(*normal vector*)의  $\pm 10$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 시스템.

### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(*beam axis*)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(*normal vector*)의  $\pm 5$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 시스템.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 중 하나 이상은 위상 트랜스듀서 서브-어레이(*phased transducer sub-array*)로 제공되는 시스템.

### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이와 각각 연관된 초점들이 상기 환자의 두개골 내에 놓이도록 상기 제어 및 프로세싱 하드웨어는 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이를 제어하도록 구성되는 시스템.

### 청구항 9

제7항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 환자의 두개골의 적어도 일부분을 통해 전파될 때 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이에 의해 각각 생성된 파면(*wavefront*)은 평면이 되도록 상기 제어 및 프로세싱 하드웨어는 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이를 제어하도록 구성되는 시스템.

### 청구항 10

제7항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이에 의해 각각 방출된 초음파 빔은 원거리 중첩 영역 내에서 보다 상기 환자의 두개골 내에서 좁아지도록 상기 제어 및 프로세싱 하드웨어는 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이를 제어하도록 구성되는 시스템.

#### 청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 중 하나 이상은 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서인 시스템.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때

상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서와 각각 연관된 초점들이 상기 환자의 두개골 내에 놓이도록 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서가 상기 미리-선택된 위치 또는 방향으로 지지되는 시스템.

#### 청구항 13

제11항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 환자의 두개골의 적어도 일부분을 통해 전파될 때 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서에 의해 각각 생성된 파면(wavefront)은 평면이 되도록 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서가 상기 미리-선택된 위치 또는 방향으로 지지되는 시스템.

#### 청구항 14

제11항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서에 의해 각각 방출된 초음파 빔은 원거리 중첩 영역 내에서 보다 상기 환자의 두개골 내에서 좁아지도록 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서가 상기 미리-선택된 위치 또는 방향으로 지지되는 시스템.

#### 청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서 중 하나 이상은 오목(concave) 초음파 트랜스듀서인 시스템.

#### 청구항 16

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서 중 하나 이상은 음향 렌즈(acoustic len)를 포함하는 시스템.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지 프레임은 환자의 두개골의 일부분의 해부학적인 만곡부와 일치하도록 구성되며, 상기 지지 프레임은 상기 환자와 관련된 입체 영상 데이터에 기초하여 제조되는 시스템.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지 프레임은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및/또는 방향이 조정 가능하도록 구성되는 시스템.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어 및 프로세싱 하드웨어는 적어도 하나의 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소에 의하여 방출된 초음파 펄스의 타이밍을 그것과 관련된 소리의 국부 속도(local speed of sound)에 따라 조절하도록 추가로 구성된 시스템.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

초기 초음파 펄스를 전송하기 위하여 주어진 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 조절하는 단계;

상기 두개골에서 반사된 초음파 에너지와 관련된 신호를 검출하는 단계;

상기 공명 스펙트럼 특징(resonant spectral feature)을 식별하기 위해 상기 신호를 처리하는 단계;

입체 영상 데이터에 기초하여, 두개골의 국부적인 두께를 결정하는 단계; 및

입체 영상 데이터 및 국부적인 두께에 기초하여 사운드의 국부 속도를 계산하는 단계에 따라서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 제어하여 상기 초음파 펄스를 생성하는 단계 이전에, 소정의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소와 관련된 소리의 국부 속도가 결정되는 시스템.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 제1서브 세트는 제1주파수에서 작동하도록 구성되며, 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 제2서브 세트는 제2주파수에서 작동하도록 구성되는 시스템.

**청구항 22**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 2개의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상이한 주파수에서 작동하도록 구성되는 시스템.

**청구항 23**

제22항에 있어서,

모든 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상이한 주파수에서 작동하도록 구성되는 시스템.

**청구항 24**

제22항 또는 제23항에 있어서,

상기 상이한 주파수는  $mc/2d$ 에 의하여 주어지며, 여기서  $c$ 는 두개골에서의 소리의 평균 속도이고,  $d$ 는 두개골의 국부적인 두께이고,  $m$ 은 0보다 큰 정수인 시스템.

#### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 펄스는 복수의 사이클을 포함하는 버스트(burst)인 시스템.

#### 청구항 26

제25항에 있어서,

상기 버스트의 듀티 사이클은 50% 이하인 시스템.

#### 청구항 27

제25항에 있어서,

상기 버스트의 듀티 사이클은 25% 이하인 시스템.

#### 청구항 28

제25항에 있어서,

상기 버스트의 듀티 사이클은 10% 이하인 시스템.

#### 청구항 29

경두개 초음파 절차(transcranial ultrasound procedure)를 수행하기 위한 경두개초음파 장치의 제조방법으로서,

환자의 머리에 대한 입체 이미지 데이터를 획득하는 단계;

상기 입체 이미지 데이터에 기초하여 환자의 두개골에 대한 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향을 계산하는 단계-상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들과 각각 관련된 원거리 필드 영역(far field region)이 환자의 뇌 내에 위치한 원거리 필드 중첩 영역 내에서 공간적으로 중첩되며-;

환자의 머리 주위에 배치되도록 구성된 지지 프레임 상에 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 지지하는 단계-상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소가 위치 및 방향에 따라 지지됨-를 포함하는 방법.

#### 청구항 30

제29항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골의 표면에 대해 대략 수직이 되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 31**

제29항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(*beam axis*)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(*normal vector*)의 10도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 32**

제29항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(*beam axis*)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(*normal vector*)의  $\pm 15$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 33**

제29항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(*beam axis*)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(*normal vector*)의  $\pm 10$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 34**

제29항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(*beam axis*)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(*normal vector*)의  $\pm 5$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 35**

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 중 하나 이상은 위상 트랜스듀서 서브-어레이(*phased transducer sub-array*)로 제공되는 방법.

**청구항 36**

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 중 하나 이상은 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서 (*single-element ultrasound transducer*)인 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서와 각각 연관된 초점들(*foci*)이 상기 환자의 두개골 내에 놓이도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치

및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 38**

제36항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서에 의해 각각 생성된 파면(wavefront)은 상기 환자의 두개골의 적어도 일부분을 통해 전파될 때 평면이 되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 39**

제36항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서에 의해 각각 방출된 초음파 빔은 원거리 중첩 영역 내에서 보다 상기 환자의 두개골 내에서 좁아지도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향이 계산되는 방법.

**청구항 40**

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서 중 하나 이상은 오목(concave) 초음파 트랜스듀서인 방법.

**청구항 41**

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서 중 하나 이상은 음향 렌즈(acoustic len)를 포함하는 방법.

**청구항 42**

제29항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지 프레임은 환자의 두개골의 일부분의 해부학적인 만곡부와 일치하도록 구성되며, 상기 지지 프레임은 상기 환자와 관련된 입체 영상 데이터에 기초하여 제조되는 방법.

**청구항 43**

제29항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지 프레임은 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들이 상기 지지 프레임에 대해 조정 가능하도록 구성되며, 상기 지지 프레임 상에 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 지지하는 단계는 상기 계산된 위치 및/또는 방향에 따라 하나 이상의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 조정하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 44**

경두개 초음파 절차를 수행하는 방법으로서,

환자 머리의 머리 주위에 배치되도록 구성된 지지 프레임을 제공하는 단계-상기 지지 프레임은 그것에 지지되는

복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 포함하며, 여기서 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 환자의 두개골을 통해 초음파를 전송하기 위해 상기 지지 프레임에 대하여 미리-선택된 위치 및 방향으로 지지되고, 상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각에 관련된 원거리 필드 영역(far field region)이 환자의 뇌 내에 위치한 원거리 필드 중첩 영역 내에서 공간적으로 중첩되고-

상기 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소로부터 초음파 펄스를 생성하기 위해 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 제어하는 단계, 및

상기 초음파 에너지가 원거리 필드 중첩 영역 내의 미리 선택된 영역에 집중되도록 환자와 관련된 입체 영상 데이터와 함께 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 미리 선택된 위치 및 방향이 공간적으로 등록된(registering) 등록 데이터에 기초하여 초음파 펄스의 타이밍을 제어하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 45

제44항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골의 표면에 대해 대략 수직이 되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 방법.

#### 청구항 46

제44항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(normal vector)의 10도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 방법.

#### 청구항 47

제44항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(normal vector)의  $\pm 15$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 방법.

#### 청구항 48

제44항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(beam axis)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(normal vector)의  $\pm 10$ 도 이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 방법.

#### 청구항 49

제44항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각의 빔 축(*beam axis*)은 환자의 두개골과 관련하여 각각의 국부 표면 법선 벡터(*normal vector*)의  $\pm 5^\circ$  이내에서 배향되도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 지지되는 방법.

**청구항 50**

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 중 하나 이상은 위상 트랜스듀서 서브-어레이(*phased transducer sub-array*)로 제공되는 방법.

**청구항 51**

제50항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이와 각각 연관된 초점들이 상기 환자의 두개골 내에 놓이도록 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이를 제어하는 방법.

**청구항 52**

제50항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 환자의 두개골의 적어도 일부분을 통해 전파될 때 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이에 의해 각각 생성된 파면(*wavefront*)은 평면이 되도록 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이를 제어하는 방법.

**청구항 53**

제50항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이에 의해 각각 방출된 초음파 빔은 원거리 중첩 영역 내에서 보다 상기 환자의 두개골 내에서 좁아지도록 상기 위상 트랜스듀서 서브-어레이를 제어하는 방법.

**청구항 54**

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 중 하나 이상은 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서인 방법.

**청구항 55**

제54항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때

상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서와 각각 연관된 초점들이 상기 환자의 두개골 내에 놓이도록 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서가 상기 미리-선택된 위치 또는 방향으로 지지되는 방법.

**청구항 56**

제54항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 환자의 두개골의 적어도 일부분을 통해 전파될 때 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서에 의해 각각 생성된 파면(wavefront)은 평면이 되도록 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서가 상기 미리-선택된 위치 또는 방향으로 지지되는 방법.

**청구항 57**

제54항에 있어서,

상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때, 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서에 의해 각각 방출된 초음파 빔은 원거리 증첩 영역 내에서 보다 상기 환자의 두개골 내에서 좁아지도록 상기 단일-구성요소 초음파 트랜스듀서가 상기 미리-선택된 위치 또는 방향으로 지지되는 방법.

**청구항 58**

제44항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지 프레임은 환자의 두개골의 일부분의 해부학적인 만곡부와 일치게 구성되도록, 상기 환자와 관련된 입체 영상 데이터에 기초하여 상기 지지 프레임을 제조하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 59**

제44항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

관련된 각각의 소리의 국부 속도(local speed of sound)에 따라 적어도 하나의 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소에 의하여 방출된 초음파 펄스의 타이밍을 조정하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서,

초기 초음파 펄스를 전송하기 위하여 주어진 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 조절하는 단계;

상기 두개골에서 반사된 초음파 에너지와 관련된 신호를 검출하는 단계;

상기 공명 스펙트럼 특징(resonant spectral feature)을 식별하기 위해 상기 신호를 처리하는 단계;

입체 영상 데이터에 기초하여, 두개골의 국부적인 두께를 결정하는 단계; 및

입체 영상 데이터 및 국부적인 두께에 기초하여 사운드의 국부 속도를 계산하는 단계에 따라서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 제어하여 상기 초음파 펄스를 생성하는 단계 이전에, 소정의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소와 관련된 소리의 국부 속도가 결정되는 방법.

**청구항 61**

제44항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 제1서브 세트는 제1주파수에서 작동하도록 구성되며, 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 제2서브 세트는 제2주파수에서 작동하도록 구성되는 방법.

**청구항 62**

제44항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,  
적어도 2개의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상이한 주파수에서 작동하도록 구성되는 방법.

**청구항 63**

제62항에 있어서,  
모든 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상이한 주파수에서 작동하도록 구성되는 방법.

**청구항 64**

제61항 또는 제62항에 있어서,  
상기 상이한 주파수는  $mc/2d$ 에 의하여 주어지며, 여기서  $c$ 는 두개골에서의 소리의 평균 속도이고,  $d$ 는 두개골의 국부적인 두께이고,  $m$ 은 0보다 큰 정수인 방법.

**청구항 65**

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 펄스는 복수의 사이클을 포함하는 버스트(burst)인 방법.

**청구항 66**

제65항에 있어서,  
상기 버스트의 듀티 사이클은 50% 이하인 방법.

**청구항 67**

제65항에 있어서,  
상기 버스트의 듀티 사이클은 25% 이하인 방법.

**청구항 68**

제65항에 있어서,  
상기 버스트의 듀티 사이클은 10% 이하인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2016년 12월 22일 출원된 "SYSTEMS AND METHODS FOR PERFORMING TRANSCRANIAL ULTRASOUND

THERAPEUTIC AND IMAGING PROCEDURES"이라는 명칭의 미국 가출원 제62/438,283호의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] <기술분야>

[0004] 본 발명은 초음파 기반 치료 및 영상화에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 경두개(transcranial) 초음파 시스템 및 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 손상되지 않은 두개골을 통해 집속 초음파(focused ultrasound)를 뇌에 인가하는 것은 오늘날 임상 구현에 이르기까지 오랜 역사를 갖고 있다. 1980년에 단일 트랜스듀서를 이용하여 경두개적으로(transcranially) 동물의 뇌 조직을 제거하는데 처음 성공한 이래로, 오늘날 천 개가 넘는 구성요소로 이루어진 반구형 위상 어레이를 사용하여 수전증(essential tremor)을 치료하기 위한 자기 공명 유도 집속 초음파(MR-guided focused ultrasound)의 다기관 공동 임상 연구(multi-center clinical trials)에 이르기까지, 새로운 위상 어레이 디자인이 두개골 수차 보정(skull aberration correction), 정재파 감소, 두개골 가열 및 이중 주파수 혈액 뇌장벽(blood-brain barrier) 파괴와 같은 이전의 과제를 극복하기 위해 개념화되었다.

[0006] 경두개 집속 초음파에서 현재 임상 작업의 대부분은 열 제거를 일으키는 연속파 초음파(continuous wave ultrasound)를 포함한다. 초기 연구 결과에 따르면 펄스 초음파(pulsed ultrasound)는 혈액 장벽(blood-brain barrier) 파괴에 사용될 수 있다. 이로 인해 알츠하이머병을 치료하기 위한 약물전달 및 전이성 뇌종양에 면역 세포 전달을 위한 약물 전달과 관련하여 혈액 장벽 파괴와 관련된 연구가 진행되었다. 이러한 적용에서 두개골 가열(skull heating)은 낮은 듀티 사이클(duty cycle)로 인해 최소한의 관심사이며 긴밀한 포커싱 및 에너지 전달이 가장 중요하다. 최근 연구에 따르면 미세 기포와 함께 사용하면 기계적 조직 파괴가 보다 낮은 강도의 펄스 초음파에서도 가능하다는 결과가 있다.

[0007] 그러나 이러한 성공에도 불구하고, 두개골의 음향 특성(acoustic property)으로 인해 경두개 초음파 구현이 어려움을 겪었다. 예를 들어, 치료, 진단 또는 모니터링 목적으로 인간의 두개골을 통해 초음파를 송신할 때 마주치게 되는 한 가지 문제는 주위의 연조직(soft tissue)에 비해 두개골 뼈의 높은 음향 임피던스(acoustic impedance)이다. 상기 두개골과 주변 연조직 사이의 음향 임피던스 불일치는 상당한 양의 음향 에너지(acoustic energy)가 두개골 뼈 표면 모두에서 반사되도록 한다.

[0008] 두개골을 통한 최대 투과율은 초음파 빔이 수직 입사각에서 두개골에 들어갈 때 발생하며, 입사각이 증가함에 따라 투과율이 급격히 감소(steep reduction)하며, 대략 25-30°의 각도를 넘으면 종파(longitudinal wave)가 두개골을 통해 전달될 수 없다. 입사각이 높으면 입사된 종파가 전단파(shear wave)로 변환되고 이러한 전단파는 더 큰 각도로 뼈를 통해 전파될 수 있다. 그러나 뼈에서 전단파는 종파보다 훨씬 빠르게 약화(attenuated)된다. 따라서, 중심에서 벗어나는(off-center) 표적 초음파를 위해 두개골 표면적 전체를 이용하는 것은 어렵다.

**발명의 내용**

[0009] 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이를 사용하여 경두개 진단 절차를 수행하기 위한 시스템 및 방법이 제공된다. 어레이 구성요소는 그것과 함께 관련된 원거리 필드 영역이 환자의 뇌 내부에서 공간적으로 서로 중첩되도록 위치하도록 배향된다. 어레이 구성요소는 두개골에 대략 수직으로 배향될 수 있어, 초음파 에너지를 뇌에 효율적으로 커플링시킬 수 있다. 어레이 구성요소는 어레이 구성요소와 입체 이미지 데이터 사이의 정렬에 기초하여 펄스의 타이밍이 제어되는 초음파 펄스를 생성하도록 제어되어, 초음파 에너지는 어레이 구성요소의 공간적으로 중복되는 원거리 필드 내의 타겟에 집중된다. 각각의 초음파 빔이 두개골 내에 집중되어 뇌에 대하여 발산될 수 있도록 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 두개골에 대해 위치되고 배향될 수 있다.

[0010] 따라서, 제1양태에서, 진단 또는 치료적 경두개 절차(diagonostic or therapeutic transcranial procedure)를 수행하기 위한 시스템이 제공되며,

[0011] 상기 시스템은

[0012] 환자의 머리의 주위에 배치되도록 구성된 지지 프레임;

[0013] 상기 지지 프레임에 의하여 지지되는 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소; 및

[0014] 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들에 작동 가능하게 연결된 제어 및 프로세싱 하드웨어

를 포함하고,

- [0015] 여기서 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 환자의 두개골을 통해 초음파를 전송하기 위해 상기 지지 프레임에 대하여 미리-선택된 위치 및 방향으로 지지되고, 상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각에 관련된 원거리 필드 영역(far field region)이 환자의 뇌 내에 위치한 원거리 필드 중첩 영역 내에서 공간적으로 중첩되고,
- [0016] 여기서 상기 제어 및 프로세싱 하드웨어는 상기 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소로부터 초음파 펄스를 생성하도록 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 제어하고, 및 상기 초음파 에너지가 원거리 필드 중첩 영역 내의 미리 선택된 영역에 집중되도록 상기 환자와 관련된 입체 영상 데이터와 함께 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 미리 선택된 위치 및 방향이 공간적으로 등록된(registering) 등록 데이터에 기초하여 초음파 펄스의 타이밍을 제어하도록 구성된다.
- [0017] 또 다른 양태에서 경두개 초음파 절차(transcranial ultrasound procedure)를 수행하기 위한 경두개초음파 장치의 제조방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0018] 환자의 머리에 대한 입체 이미지 데이터를 획득하는 단계;
- [0019] 상기 입체 이미지 데이터에 기초하여 환자의 두개골에 대한 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향을 계산하는 단계-상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들과 각각 관련된 원거리 필드 영역(far field region)이 환자의 뇌 내에 위치한 원거리 필드 중첩 영역 내에서 공간적으로 중첩되며-;
- [0020] 환자의 머리 주위에 배치되도록 구성된 지지 프레임 상에 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 지지하는 단계-상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소가 위치 및 방향에 따라 지지됨-를 포함한다.
- [0021] 또 다른 양태에서 경두개 초음파 절차를 수행하는 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0022] 환자 머리의 머리 주위에 배치되도록 구성된 지지 프레임을 제공하는 단계-상기 지지 프레임은 그것에 지지되는 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 포함하며, 여기서 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 환자의 두개골을 통해 초음파를 전송하기 위해 상기 지지 프레임에 대하여 미리-선택된 위치 및 방향으로 지지되고, 상기 지지 프레임이 환자의 머리 주위에 배치될 때 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 각각에 관련된 원거리 필드 영역(far field region)이 환자의 뇌 내에 위치한 원거리 필드 중첩 영역 내에서 공간적으로 중첩되고-
- [0023] 상기 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소로부터 초음파 펄스를 생성하기 위해 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 제어하는 단계, 및
- [0024] 상기 초음파 에너지가 원거리 필드 중첩 영역 내의 미리 선택된 영역에 집중되도록 환자와 관련된 입체 영상 데이터와 함께 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 미리 선택된 위치 및 방향이 공간적으로 등록된(registering) 등록 데이터에 기초하여 초음파 펄스의 타이밍을 제어하는 단계를 포함한다.
- [0025] 본 발명의 기능 및 유리한 측면에 대한 추가적인 이해는 다음의 상세한 설명 및 도면을 참조함으로써 실현될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0026] 이제 실시 예가 도면을 참조하여 단지 예로서 설명될 것이다:
- 도 1A는 지지 프레임에 의해 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이(ultrasound transducer array) 구성요소가 두개골에 대해 지지되는 예시적인 실시 예를 도시하며, 여기서 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이로부터의 상기 초음파 빔은 원거리 필드(far field)에서 개별적으로 초점이 흐려지도록(defocused) 방출되고, 원거리 필드에서 초점을 생성하도록 겹쳐진다.
- 도 1B는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 초점이 두개골 내에 놓이도록, 두개골에 대한 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 설정 및 포커싱을 도시하는 예시적인 실시 예를 도시한다.
- 도 1C는 원거리 필드 내의 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소로부터의 파면(wavefront)의 포커싱을 도시한다.

- 도 2A는 경두개 집속 초음파 적용을 위한 환자-맞춤형 어레이의 설계 및 구성의 예시적인 프로세스를 도시한다.
- 도 2b는 환자-맞춤형 헤드셋을 제조하는 예시적인 방법을 도시하는 흐름도이다.
- 도 2C는 두개골에 대한 정규화된 전송 및 반사 스펙트럼을 도시하고, 두개골 내의 사운드 속도의 국부적인 결정을 위해 사용될 수 있는 공명 특성의 존재를 나타낸다.
- 도 3은 경두개 진단 및/또는 치료 절차를 수행하기 위한 시스템을 도시한다.
- 도 4는 음향 및 열 필드의 시뮬레이션을 수행할 때 사용되는 파라미터를 요약한 표이다.
- 도 5A 및 도 5B는 두개골을 통해 전파된 후, (A) 집속 및 (b) 작은  $\lambda$  평면 트랜스듀서로부터의 초음파 필드를 도시한다.
- 도 5C는 11, 18, 19, 20, 21 및 57  $\mu$ s에서 두개골 내부에 집중된(focused) 단일 트랜스듀서로부터 방출된 5-cycle 펄스의 시간의(temporal) 파동 전파(wave propagation)를 도시한다.
- 도 6A-C는 (A) 비-컨포멀 반구(non-conformal hemisphere), (B) 편평한 어레이 요소(flat array element)의 컴포멀 배열, 및 (C) 집속 트랜스듀서 요소의 컨포멀 배열의 상이한 어레이 구성들에 대한 64-요소 어레이의 포커싱 능력의 비교를 도시한다.
- 도 6D는 비-컨포멀 반구(실선), 편평한 어레이 요소의 컴포멀 배열(짧은 점선), 및 집속 트랜스듀서 요소의 컨포멀 배열(긴 점선)의 상이한 어레이 구성에 대한 전-후방(AP) 방향으로 초점을 통한 압력을 도시한다.
- 도 6E는 비-컨포멀 반구(실선), 편평한 어레이 요소의 컴포멀 배열(짧은 점선), 및 집속 트랜스듀서 요소의 컨포멀 배열(긴 점선)의 상이한 어레이 구성에 대한 트랜스듀서 구성요소의 수에 대한 압력 의존성(전-후방(AP) 방향의 초점을 통해)을 도시한다.
- 도 6F는 비-컨포멀 반구(실선), 편평한 어레이 요소의 컴포멀 배열(짧은 점선), 및 집속 트랜스듀서 요소의 컨포멀 배열(긴 점선)의 상이한 어레이 구성에 대한 트랜스듀서 구성요소의 수에 대한 -3dB 볼륨의 의존성(전-후방(AP) 방향의 초점을 통해)을 도시한다.
- 도 7A 및 도 7B는 (A) 시상면 및 (B) 관상면에서의 목표 초점의 위치를 도시한다.
- 8A-I는 0mm, 20mm 및 40mm에서 조정된 위치에 대한 축 방향, 관상면 및 시상면의 음향 압력 지도(acoustic pressure map)를 도시한다.
- 도 9A-C는 (A) LR 및 (C) IS 방향으로 기하학적 초점으로부터 20 및 40mm 스티어링(steering), (B) AP 방향으로 기하학적 초점에서 20, 40 및 60mm 스티어링 뿐만 아니라, 기하학적 초점을 위한 축, 관상 및 시상면을 따라 초점을 통한 위치에 대해 AP, LR 및 IS 방향으로 위상 어레이를 전자적으로 조종하는 효과의 증명(demonstration)을 도시한다.
- 도 10A-B는 500 kHz에서의 트랜스-스컬 포커스의 품질을 나타내는 (A) -3 dB 및 (B) -6 dB 등위면(isosurface)을 도시한다.
- 도 11A는 시뮬레이션에서 사용된 어레이 구성을 기술하는 테이블이다.
- 도 11B는 자연 초점보다 60mm 앞쪽의 두개내(intracranial) 원거리-필드 초점 위치에서의 경두개(transcranial) 초음파 트랜스듀서 요소의 다양한 초점 깊이의 영향을 기술한 표이다.
- 도 12A-I는 128, 256 및 512의 총 어레이 구성요소를 갖는 어레이에 대한 어레이 구성의 함수로서 (A) - (C) 어레이 구성의 함수로서 -3dB 빔폭, (D) - (F) 피크 압력 및 (G)-(I) 피크 사이드 로브 비(peak sidelobe ratio)를 도시한다. -3dB 빔폭은 측면(하부 선) 및 축(상부 선) 빔 폭에 대해 플롯된다.
- 도 13은 어레이의 포커싱 품질에서 더 긴 펄스 길이의 영향을 도시한다.
- 도 14는 이중 주파수 여기(excitation)로부터의 시뮬레이션된 파형을 도시한다. 파형 (a) 및 (b)는 각각 250 kHz 및 500 kHz 트랜스듀서에서 방출되고, 파형 (c)는 초점에서 결과로 수신된 펄스를 표시한다. 삽입도 (d)는 초점에서 시간-평균 압력을 나타내고, 삽입도 (e)는 푸리에 변환을 나타내며 여기 주파수(excitation frequencies)에 대응하는 두 개의 피크를 도시한다.
- 도 15는 가변 펄스 길이에 대해 500 kHz, 100 W에서 초음파 처리할 때 머리뼈(cranial bone)의 최대 온도 상승

을 나타낸다.

도 16A-B은 다중 주파수 주입의 시뮬레이션 결과를 도시한다: (A) 단일 주파수(점선)와 비교하여 가변 주파수(실선)를 사용할 때의 초음파 전송의 결과적인 증가, 조향되지 않은(unsteered)경우를 도시함 (B) 머리 내의 다른 조향 위치(steered location)에서의 투과 강도의 백분율 변화.

도 17은 듀티 사이클이 75, 50, 25 및 10% 듀티 사이클 동안 포커싱 품질에 미치는 영향을 도시한다. 뇌 중심 앞쪽 60mm를 조종할 때 초점에서 수신된 시간 음향 신호와 함께 -3dB 등위면(짙은 회색)과 -6dB 등위면(밝은 회색)이 도시되어 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0027] 본 개시의 다양한 실시예 및 양상들은 이하에서 논의되는 세부사항을 참조하여 설명될 것이다. 하기의 설명 및 도면은 본 발명의 예시이며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 다수의 특정 세부 사항들이 본 개시의 다양한 실시 예들의 완전한 이해를 제공하기 위해 설명된다.
- [0028] 그러나 어떤 예에서는, 본 개시의 실시예에 대한 설명을 간결하게 하기 위해, 잘 알려져 있거나 또는 종래의 세부사항은 설명하지 않는다.
- [0029] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "포함한다" 및 "포함하는"이라는 용어는 포괄적이고 개방된 것으로서 배타적이지 않은 것으로 해석되어야 한다. 특히, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 경우, "포함한다" 및 "포함하는"이라는 용어와 이들의 변형어는 명시된 특징, 단계 또는 구성요소가 포함됨을 의미한다. 이들 용어는 다른 특징, 단계 또는 구성요소의 존재를 배제하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0030] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "예시적인"이라는 용어는 "예, 사례 또는 예시로서의 역할"을 의미하며, 본 명세서에 개시된 다른 구성보다 바람직하거나 유리한 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0031] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약" 및 "대략"이란 용어는 특성, 파라미터 및 치수의 변화와 같이 값 범위의 상한 및 하한에 존재할 수 있는 변형을 포함하는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "약" 및 "대략"이란 용어는 +/- 25% 이하를 의미한다.
- [0032] 달리 명시되지 않는 한, 임의의 특정 범위 또는 그룹은, 범위 또는 그룹의 각각의 모든 구성원 하나하나뿐만 아니라 그 안에 포함된 각각의 모든 가능한 하위 범위 또는 하위 그룹을 일컫는 간편한 방법임을 이해해야 한다. 달리 명시하지 않는 한, 본 개시는 각각의 모든 특정 구성원 및 하위 범위 또는 하위 그룹의 조합과 관련되며 이들을 명시적으로 포함한다.
- [0033] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "정도의(on the order of)"라는 용어는 양이나 파라미터와 함께 사용되는 경우, 언급된 양이나 파라미터의 대략 10분의 1 내지 10배에 걸치는 범위를 나타낸다.
- [0034] 상기 언급한 바와 같이, 경두개(transcranial) 초음파 어레이는 두개골의 높은 음향 임피던스 때문에 중심으로 부터 벗어나는 목표 초음파(예를 들어, 뇌의 중심으로부터 2 내지 4cm 이상 떨어진 목표)를 달성하는데 어려움을 겪었으며, 이는 경사진 각도에서 종파의 전달을 제한하고 뇌의 중앙 영역 내의 표적에 치료 과정을 한정한다. 본 개시는 두개골을 통한 높은 레벨의 빔 스티어링(steering)을 달성하도록 구성된 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이에 대한 시스템 및 방법을 제공함으로써 이러한 문제점을 해결한다. 이는 각 초음파 빔의 파 필드(far field)가 뇌 내부에 놓이도록 두개골에 대해 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 위치시킴으로써 및 펄스가 원하는 목표에서 동위상(in-phase)에 도달하도록 각 트랜스듀서 어레이 구성요소에 의해 방출되는 초음파 펄스의 타이밍을 제어함으로써 달성된다.
- [0035] 이제 도 1a를 참조하면, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이의 예가 단면도에 도시되어 있다. 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이는 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)를 포함하고, 이는 프레임(미도시)에 의해 개체의 머리에 대해 지지된다. 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 파선으로 도시된 각각의 집중 초음파 빔(focused ultrasound beam)을 방출한다. 도 1A는 단지 예시적인 목적을 위해 3개의 트랜스듀서를 도시하고, 경두개 장치는 바람직하게는 이하에 설명되는 바와 같이 적절한 포커싱을 달성하기 위해 3개 이상의 구성요소를 포함할 것이다.
- [0036] 도 1A에 도시된 예시적인 실시 예에 도시된 바와 같이, 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)는 각각의 초점(focus)이 두개골 내에 놓이도록 위치된다. 이는 도 1B에 보다 명확하게 도시되어 있으며, 이는 두개골(10)내의 초점 영역(120)으로의 단일 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100) (능동 트랜스듀

서 부분(102) 및 선택적 백킹(104)을 포함하여 도시됨)의 포커싱을 도시한다. 두개골 내에 초음파 빔을 집중시킴으로써, 각 빔의 근거리 필드 영역(130)은 두개골 내 또는 근방에 국한되며, 결과적으로 두뇌 내에서 연장되는 빔의 부분은 원거리 필드에 있게 된다. 도 1A에 도시된 바와 같이, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)는 그들의 각각의 초음파 빔이 두뇌 내에서 발산(diverging)(원추체(cone)(145)에 의해 도시됨)되도록 초점이 맞춰지며, 원거리 필드 내에서 전파된다. 다른 형태의 경두개 초음파와 대조적으로, 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 요소들의 개별 초점은 공간적으로 분리되고, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 요소들의 초음파 빔은 각각의 원거리 필드에서 중첩된다.

[0037] 도 1A 및 도 1B에 도시된 바와 같이, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 요소(100)는 각각의 초음파 빔이 수직 입사 또는 대략 수직 입사(예를 들어  $\pm 15^\circ$  이내)로 두개골에 들어가도록 배향될 수 있다. 다른 실시 예에서, 상기 초음파 빔은 수직 입사각의  $\pm 10^\circ$  이내,  $\pm 5^\circ$  이내 또는  $\pm 2^\circ$  이내에서 두개골을 향하여 지향될 수 있다. 이러한 방식으로 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)를 배향시키고 그의 초음파 빔을 두개골 내에 또는 그 근처에 집중시킴으로써, 각각의 초음파 빔은 두개골 내에서 평면파로서 전파함으로써, 뼈와 조직 및 뼈와 물로 인한 임피던스 불일치로 인한 손실이 감소된 상태로 뇌에 들어간다.

[0038] 또한 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)를 수직 입사 또는 거의 수직으로 입사되도록 배향시킴으로써 또는 두개골 내에 또는 그 근처에서 초음파 빔을 포커싱함으로써, 각각의 초음파 빔은 두개골의 작은 영역을 탐사하므로 국부 임피던스 불일치로 인한 산란 및 소리의 속도의 국소 변화로 인한 전파 효과를 일으킬 수 있는 두개골 내의 비균질성의 영향을 받기 쉽지 않다. 다시 말해, 두개골 밀도 및 다른 특성에서 적은 변동성을 포함하는 두개골의 작은 영역을 통한 각각의 초음파 빔의 전파는 상기 파 전파에서 뼈 유도 효과에 대한 개선된 보정이 가능하다.

[0039] 이제 도 1C를 참조하면, 이는 뇌 내에 존재하는 표적 영역에서 또는 그 내부에 보강 간섭(constructive interference)을 생성하기 위해서 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)에 의해 방출된 펄스(및/또는 위상)의 타이밍이 제어된다. 다시 말하면, 헤드 주위에 충분한 수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)를 지지함으로써, 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)에서 발생하는 초음파의 위상을 조절하거나, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)에 의해 짧은 버스트(short burst)가 송신되는 경우 타이밍을 조정함으로써 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)로부터의 에너지는 뇌 내의 원하는 타겟 위치로 집중될 수 있다. 초음파의 짧은 파열(short burst)의 경우 도 1C에 도시되어 있으며, 여기에서 방출된 펄스의 타이밍은 그들의 파면(150A, 150B 및 150C)이 초점(160)에서 공간적 및 시간적으로 정렬되도록 제어된다.

[0040] 도 1A에 도시된 바와 같이, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100) 각각은 원거리 필드 영역 모두가 뇌의 적어도 일부분(포커싱 범위 또는 포커싱 영역(50)으로 도시됨) 내에서 공간적으로 중첩되도록 배향될 수 있으며, 이로써 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)로부터 초음파 에너지의 방출 타이밍을 제어함으로써 (예를 들어, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이를 위상 어레이로서 작동시켜) 이 영역 내에서 원거리(far-field) 포커싱을 허용한다. 일부 예시적인 실시 예에서, 포커싱 영역(50)은 원거리 필드 영역이 타겟 영역에서 중첩되도록, 그러나 상기 뇌의 다른 곳은 중첩될 필요 없이, 알려진 종양 또는 의심되는 종양과 같은 치료 또는 이미징을 위한 표적을 포함하는 것으로 알려진 뇌의 일부분 내에 놓일 수 있다.

[0041] 도 1A 및 도 1C에 도시된 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)는 고정 초점 오목 트랜스듀서(fixed-focus concave transducer)로 도시되어 있지만, 그것은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)의 하나 이상(예를 들어 모두)은 위상 어레이(phased-array) 트랜스듀서일 수 있으며, 이하 서브-어레이(sub-array)라고 언급한다. 상기 용어 "서브-어레이(sub-array)"는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이의 어레이 구성요소를 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소로 사용되는 위상 어레이 트랜스듀서의 구성요소로부터 명확하게 구별하기 위해 사용된다. 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 위한 위-어레이의 사용은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 기계적 재배치를 요구하지 않고 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 초점의 선택 및/또는 조절을 허용할 수 있다는 이점이 있다.

[0042] 아래의 예들에서 설명된 바와 같이, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 환자 특정 공간 배열의 사용은 파 필드에서 충분히 예리한 초점을 달성하는데 효과적일 수 있다. 도 2A는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 지지하기 위한 환자-맞춤형 지지체(받침대)를 도시하고 선택적으로 경두개 집중 초음파 절차를 수행하기 위한 치료 계획을 생성하는 프로세스를 개략적으로 도시한다.

[0043] 200에서 도시된 바와 같이, 환자의 용적 이미징(volumetric imaging)은 초기에 환자-맞춤형(patient-specific)

두개골 프로파일을 결정하기 위해 사용된다. 이 환자-맞춤형 두개골 프로파일은 110에 표시된 대로 머리 주위에 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 배치를 결정하는 데 사용된다. 그 다음, 계산된 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 위치는 구성요소를 보유하는 구조체로 상기 구성요소를 배치하거나 환자의 머리에 적합하도록 구성된 환자-맞춤형 프레임(어레이 지지 구조; 스캐폴드)(110)을 제조하는데 사용된다. 후술하는 바와 같이, 이 환자 특정 프레임은 신속한 프로토타이핑(prototyping)을 사용하여 제조될 수 있으며, 상기 지지체는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 수용하고 지지하기 위한 부착 인터페이스를 포함할 수 있다. 마지막으로, 치료 당일에, 표적 위치 파악을 위한 전형적인 이미징 시퀀스에 앞서 상기 어레이를 환자에게 고정시킨 후, 컴퓨터 보조 치료 계획 및 치료를 수행한다.

[0044] 상기 환자-맞춤형 프레임(110)은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)를 수신하고 지지하기 위한 복수의 부착 인터페이스(attachment interface)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 부착 인터페이스는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)가 배치되는 구멍(오픈부)으로서 제공될 수 있다. 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)는 부착 메커니즘(예컨대, 환자 맞춤형 프레임(110) 내로, 선택적으로는 사전 형성된 구멍 내로 연장되는 파스너(fastener)를 통한) 또는 접착제와 같은 접착 등의 다양한 다른 수단에 따라 환자-맞춤형 프레임(110)에 부착될 수 있다. 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 와이어 또는 가요성 인쇄 회로 기판을 통해 전자 장치와 원격으로 인터페이스될 수 있다. 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)는 환자-맞춤형 프레임(110)에 제거 가능하게 부착될 수 있다.

[0045] 환자-맞춤형 헤드셋은 또한 환자 맞춤형 프레임의 내부 표면에 인접하게 제공되는 결합 층을 포함할 수 있다. 상기 결합 층의 외부 표면은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(100)의 말단(distal) 표면과 접촉하고, 상기 결합 층의 내부 표면은 환자의 머리와 접촉하며, 이에 따라 환자-맞춤형 프레임의 트랜스듀서와 환자의 머리 사이의 에너지 결합이 용이하게 된다. 상기 결합 층은 음향 파의 전파를 용이하게 하고 인터페이스에서의 반사를 감소시키는 음향 결합 층일 수 있다. 일 실시 예에서, 결합 층은 트랜스듀서 표면과 탄성 멤브레인 사이에 액체층을 보유하여 피부와의 결합이 달성되게 하는 탄성 멤브레인을 포함한다.

[0046] 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 및 각각의 부착 인터페이스는 주어진 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(예를 들어 각각의 하우징)가 각각의 부착 인터페이스와 고유하게 일치하도록 고유한 형상을 가질 수 있다(즉, 제각기 맞추어질 수 있다).

[0047] 전술한 바와 같이, 환자 맞춤형 프레임은 환자의 머리의 적어도 일부분의 해부학적 윤곽을 따른다. 이러한 컨포멀 프레임(conformal frame)은 환자의 머리의 입체(volumetric) 영상 데이터에 기초하여 제조될 수 있다. 도 2B는 환자와 연관된 입체 영상 데이터에 기초하여 환자 맞춤형 프레임을 제조하기 위한 예시적인 방법을 도시한 것이다. 단계(210 및 215)에서, 환자의 머리의 입체 영상 데이터가 획득되고 처리되어 환자의 머리의 일부분의 해부학적 만곡의 특징(예를 들면, 피부 또는 뼈 표면)을 나타내는 표면 데이터를 제공한다. 입체 영상 데이터는, 예를 들어, 자기 공명(MR) 이미징 및 컴퓨터 단층 촬영(CT) 이미징과 같은 이미징 방법을 사용하여 이미징을 수행함으로써 획득될 수 있다. 입체 영상 데이터는 이전에 수행된 이미징 절차에 기초하여 획득될 수 있다.

[0048] 입체 영상 데이터는 환자의 두개골의 일부분의 표면의 특징을 나타내는 표면 데이터를 얻도록 처리되고 분할될 수 있다. 이러한 표면 분할은, 예를 들어, Mimics<sup>TM</sup> 소프트웨어 플랫폼(Materialise, Belgium)과 같은 영상 처리 소프트웨어를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 소프트웨어는 환자의 머리의 일부분의 표면의 3D 모델(표면 데이터)을 생성할 수 있게 해준다. 이 모델은, 임계화(thresholding), 영역 확장(region growing) 및 수작업 편집 단계를 이용하는 것과 같이, 알려진 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 자동 임계화는 두개골의 뼈의 표면의 첫 번째 근사를 얻도록 수행될 수 있으며, 그 다음 수동으로 편집하여 수정된 모델을 얻을 수 있다. PHANTOM<sup>TM</sup> Desktop Haptic Device와 같은 모델링 소프트웨어 플랫폼을 사용하는 햅틱 모델링을 이용하여 상기 모델을 추가로 개선할 수 있다. 입체 영상 데이터의 영상 처리 및 분할에 대한 다른 예시적인 방법은 미국 특허 제 8,086,336호에 개시되어 있다.

[0049] 이어서, 단계(220)에 도시된 바와 같이, 표면 데이터는 환자의 머리 둘레에 트랜스듀서 구성요소의 배치를 결정하기 위한 디지털 모델을 생성하는데 사용된다. 예를 들어, 적절한 소프트웨어 플랫폼(예컨대, 소프트웨어 패키지 Surfacr<sup>TM</sup>)을 사용하여, 표면 데이터 포인트의 점 구름에 기반한 모델을 생성할 수 있다. 예를 들어, 그들이 원하는 위치로 움직일 수 있는 홀더에 위치할 때, 이 정보는 트랜스듀서를 배치하는데 사용될 수 있다. 단계(230)에 도시된 바와 같이, 이 모델은, 환자의 머리에 대해 미리 선택된 위치 및 방향으로 복수의 트랜스듀서를 수용하고 지지하며, 에너지가 경두개 방식으로(transcranially) 결합되도록 트랜스듀서를 지지하는 복수의 트랜

스듀서 부착 인터페이스를 포함하도록 수정되거나 개선된다(예컨대, 업데이트된다).

- [0050] 트랜스듀서 부착 인터페이스의 위치 및 방향은 다음과 같이 결정될 수 있다. 컴퓨터 시뮬레이션을 사용하여 파 전파(wave propagation)를 계산하고 트랜스듀서의 파 필드가 타겟 위치에 도달할 수 있는 위치를 선택할 수 있다.
- [0051] 디지털 모델은, 한정적인 것은 아니지만, 하나 이상의 기준 마커의 부착을 위한 부착 인터페이스, 환자 맞춤형 프레임을 착용했을 때 환자 머리의 선택된 영역에 대한 외과 접근을 허용하는 구멍, 기준 방향을 식별하기 위한 마커 및 외부 손잡이와 같은 하나 이상의 위치 지정 특징부와 같은 하나 이상의 추가 특징부를 포함하도록 더욱 개선될 수 있다.
- [0052] 단계 240에 나타난 바와 같이, 트랜스듀서 부착 인터페이스를 포함하도록 업데이트된 디지털 모델은 이후에 환자 맞춤형 프레임을 제조하는데 사용된다. 예를 들어, 이 모델로부터 3D 인쇄를 사용하여 환자 맞춤형 프레임이 제조될 수 있다. 다른 예에서는, 이 모델이 환자 맞춤형 프레임을 형성하는데 적합한 주형을 제조하는데 사용될 수 있고, 이어서 이 주형은 환자 맞춤형 프레임을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0053] 환자 맞춤형 프레임을 제조 후에, 단계 250에 나타난 바와 같이 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소(또는 트랜스듀서 어레이 구성요소 어셈블리 또는 모듈)가 환자 맞춤형 프레임의 제각기의 트랜스듀서 부착 인터페이스에 고정(부착, 접촉 등)된다.
- [0054] 수술 전 입체 영상 데이터에 기초하여 진단 또는 치료 절차를 수행하기 위해 환자 맞춤형 헤드셋을 사용하기 위하여, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향과 입체 영상 데이터 사이의 관계가 수립될 수 있다(즉, 양자가 공통 참조 프레임 내에서 표현될 수 있도록). 따라서, 단계(260)에서, (디지털 모델에서 규정된 바와 같이) 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 알려진 위치 및 방향이 입체 영상 데이터에 대해 공간적으로 등록되어(registered), 입체 영상 데이터에 대한 트랜스듀서의 위치 및 방향을 특징으로 하는 트랜스듀서 등록 데이터(transducer registration data)를 생성한다. 예를 들어, 이러한 트랜스듀서 등록 데이터는 입체 영상 데이터의 참조 프레임에서 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 공간 좌표 및 이들 각각의 방향을 식별하는 벡터를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 트랜스듀서 등록 데이터는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향을 제1참조 프레임으로부터 입체 영상 데이터의 참조 프레임으로 변환하기 위한 좌표 변환을 포함할 수 있다. 상기 트랜스듀서 등록 데이터는 입체 영상 데이터에 대한 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및 방향을 판정할 수 있게 하며, 예를 들어, 중첩되는 원거리 필드 영역에서, 환자의 머리 내의 특정 위치 또는 영역에 에너지 빔을 집중시키도록 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 적절한 시간 및/또는 위상 지연을 결정할 수 있게 한다. 265에서 도시된 바와 같이, 상기 등록 데이터, 입체 영상 데이터 및 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 공지된 위치 및 방향(orientation)이 치료 계획을 생성하는데 사용될 수 있다.
- [0055] 다른 실시예에서, 상기 프레임과 머리 및 뇌 사이의 등록(registration)은 상기 프레임을 피검자의 머리에 위치시키고 이미징(예컨대, MRI, CT, 화학합성 또는 x선)을 수행하여 상기 프레임의 기준 마커로부터 트랜스듀서 위치가 결정될 수 있게 함으로써 달성될 수 있다.
- [0056] 이전의 예시적인 실시 예가 환자의 머리의 해부학적인 곡률에 따르는 환자 맞춤형 프레임의 제조 및 사용을 포함하지만, 본 실시 형태는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소가 어떻게 지지될 수 있는지에 대한 하나의 예시적인 예를 제공하기 위해 포함되는 것으로 이해될 것이다.
- [0057] 다른 실시 예에 따르면, 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 환자 맞춤형 형상을 갖지 않지만 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소가 조절 가능하도록 상기 복수의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 지지하도록 구성된 지지 프레임에 의해 지지될 수 있다. 예를 들어, 환자와 관련된 입체 영상 데이터에 기초하여 계산된 위치 및 방향을 일치시키거나 근사시키기 위해 위치 및 방향을 조정하기 위해, 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 상기 지지 프레임에 대해 수동 또는 자동 조절될 수 있다. 예를 들어, 상기 지지 프레임은 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위치 및/또는 방향을 변화시키기 위한 하나 이상의 모터를 포함할 수 있다. 일부 예시적인 실시 예에서, 상기 트랜스듀서는 강성 또는 가요성 암, 홀더, 밴드 또는 다른 적절한 고정 메커니즘으로 제 위치에 고정될 수 있다.
- [0058] 일부 예시적인 실시 예에서, 환자 맞춤형 프레임에 대한 환자의 두개골의 국부적인 공간 오프셋(offset)의 검출을 용이하게 하기 위해, 하나 이상의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 환자의 두개골을 향한 에너지 빔을 방출하고 두개골로부터 반사된 에너지를 검출하도록 구성될 수 있다. 검출된 공간 오프셋(spatial

offset)은 두개골 내 또는 인접한 미리 선택된 포커싱 깊이(focusing depth)를 달성하기 위해 상기 두개골에 대한 트랜스듀서의 공간 정합(spatial registration)을 정정하는데 이용될 수 있다.

[0059] 몇몇 예시적인 구현 예들에서, 상기 어레이의 하나 이상의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 주파수는 인접한 두개골 뼈의 두께 및 밀도에 기초하여 결정(예를 들어, 최적화)될 수 있다. 이들 주파수를 통합함으로써, 상기 포커싱에서의 음향 파위는 증가될 수 있고(예를 들어, 도 6A-F에 도시되고 이하의 실시 예에 설명됨) 이는 종래의 임상적 반구형 어레이(hemispherical array)를 사용하는 경우와 비교하여 개선된 성능을 초래할 수 있다.

[0060] 일 실시 예에서, 두개골 내의 국부적인 소리의 속도는, 예를 들어 입체 영상 데이터에 기초하여 결정된 국부적인 두개골 두께 및 조성을 기초로 하여, 그리고 공지된 조직 특성을 사용하여 추정될 수 있다.

[0061] 다른 실시 예에서, 초음파의 광대역 버스트(wideband burst)를 전송하고 반사된 초음파를 포착함으로써, 하나 이상의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소에 대해 두개골 내의 국부적인 소리의 속도를 측정할 수 있다. 상기 반사된 초음파는 국부적인 두께와 소리의 속도를 측정하기 위해 스펙트럼 분석될 수 있다. 대안적으로, 광대역 버스트를 사용하는 대신에, 스펙트럼 측정은 주파수가 적절한 주파수 범위에 걸쳐 있도록 각각 다른 주파수를 갖는 일련의 협대역 초음파를 전송함으로써 이루어질 수 있다. 이러한 광대역 또는 일련의 협대역 측정은 음향 스펙트럼을 제공하며, 이는 두개골의 두께 공명을 식별하도록 처리될 수 있다. 두개골의 두께는 반사파가 진입 파(entering wave)와 같은 위상에서 공명을 형성하고, 최소 반사를 일으킨다. 스펙트럼은 상기 파장이 최소 전송을 나타내는 위상에서 어긋났을 때 최고점을 보여준다. 이러한 공명 특징의 예가 도 2C에

$$f_r = \frac{nc_b}{2d}$$

도시된다. 뼈 층의 공명 주파수  $f_r$  이고, 여기서  $n$ 은 정수 = 1, 2, 3이고,  $c_b$ 는 뼈에서의 소리의 평균 속도이고,  $d$ 는 두개골 두께이기 때문에, 이러한 공명은 사전 수술(예를 들어, CT 또는 MRI) 입체 이미지 데이터로부터 국부적인 두개골 두께를 얻고 국부적인 소리의 속도를 해결함으로써 소리의 국부적인 속도를 결정하는데 사용될 수 있다. 이 소리의 국부적인 속도는 원거리 필드 포커싱을 위한 다양한 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위상 또는 타이밍 지연을 결정(보정, 미세 조정)하기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0062] 부가적으로 또는 대안적으로, 국부적인 두개골 두께 및 소리의 속도는 증가된 또는 최대 국소 송신(local transmission)을 달성하기 위해 각각의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소에 대한 적절한 작동 주파수를 선택하는데 사용될 수 있다. 주파수 동조형(frequency-tuned) 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소를 사용하면 버스트 전송에 상당한 압력 이득(pressure gain)을 제공할 수 있다.

[0063] 도 3은 경두개 진단 또는 치료 절차를 수행하기 위한 시스템의 예시적인 구현 예를 나타내는 블록도이다. 제어 및 프로세싱 하드웨어(300)는 선택적으로는 트랜스듀서 구동 전자기기/회로(380)를 통해 경두개 헤드셋(100)에 동작 가능하게 연결된다.

[0064] 제어 및 프로세싱 하드웨어(300)는, 하나 이상의 프로세서(310)(예컨대, CPU/마이크로프로세서), 버스(305), RAM(random access memory) 및/또는 ROM(read only memory)를 포함할 수 있는 메모리(315), 데이터 획득 인터페이스(320), 디스플레이(325), 외부 저장부(330), 하나 이상의 통신 인터페이스(335), 전원 공급 장치(340), 및 하나 이상의 입력/출력 장치 및/또는 인터페이스(345)(예컨대, 스피커, 키보드, 키패드, 마우스, 위치 추적형 스타일러스, 위치 추적형 프로브, 풋 스위치, 및/또는 음성 명령을 캡처하기 위한 마이크로폰과 같은 사용자 입력 장치)을 포함한다.

[0065] 입체 영상 데이터(370) 및 트랜스듀서 등록 데이터(375)는 외부 데이터베이스에 저장되거나 또는 제어 및 처리 하드웨어(300)의 메모리(315) 또는 저장부(330)에 저장될 수 있다.

[0066] 추적 시스템(365)은 선택적으로 경두개 헤드셋(100)에 부착된 하나 이상의 기준 마커(160)의 검출 및 선택적으로 그것에 기준 마커가 부착된 하나 이상의 의료 장비 또는 장치의 검출을 통해 환자의 위치 및 방향을 추적하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 기준 마커로부터 방출된 수동 또는 능동 신호가 2개의 추적 카메라를 사용하는 입체 추적 시스템에 의해 검출될 수 있다. 트랜스듀서 구동 전자기기/회로(380)는, 예를 들어, Tx/Rx 스위치, 송신 및/또는 수신 빔 형성기를 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0067] 제어 및 프로세싱 하드웨어(300)는, 하나 이상의 프로세서(310)에 의해 실행될 때 시스템으로 하여금 본 개시에서 설명된 하나 이상의 방법을 수행하게 하는 실행가능 명령어를 포함하는 프로그램, 서브루틴, 애플리케이션 또는 모듈(350)로 프로그램될 수 있다. 그러한 명령어는 예를 들어, 메모리(315) 및/또는 다른 저장부에 저장될

수 있다.

- [0068] 도시된 예시적인 실시예에서, 트랜스듀서 제어 모듈(355)은, 트랜스듀서 등록(registration) 데이터(375)에 따라 트랜스듀서 위치 및 방향과 입체 영상 데이터의 정합(registration)에 기초하여 경두개 헤드셋(100)의 트랜스듀서를 제어하여 대상 위치 또는 관심 영역에 에너지를 전달하기 위한 실행 가능한 명령어를 포함한다. 예를 들어, 경두개 헤드셋(100)은 복수의 위상 어레이 트랜스듀서를 지지할 수 있고, 입체 영상 데이터에 대한 위상 어레이 트랜스듀서의 공지된 위치 및 방향에 기초하여, 트랜스듀서 제어 모듈(355)은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 원거리 영역에서 하나 이상의 집속 에너지 빔을 관심 영역으로 전송하도록 (송신 및/또는 수신시) 적용된 빔포밍(beamforming)을 제어한다. 상기 관심 영역은 사용자에 의해(예컨대, 제어 및 처리 하드웨어(300)에 의해 제어되는 사용자 인터페이스를 통해) 또는 미리 설정된 수술 계획에 따라 수술 중에 특정될 수 있다.
- [0069] 등록 모듈(360)은 입체 영상 데이터(370)를 추적 시스템(365)과 연관된 수술 중 참조 프레임에 정합하기 위해 선택적으로 사용될 수 있다. 선택적 가이드 사용자 인터페이스 모듈(362)은 이미지 유도 절차를 위한 공간적으로 정합된 입체 영상을 나타내는 사용자 인터페이스를 디스플레이하기 위한 실행 가능한 명령어를 포함한다. 상기 등록 모듈(360)은 또한 경두개 프레임과 환자의 머리 사이의 검출된 공간 오프셋(전술한 바와 같이, 거리 감지 트랜스듀서의 서브세트에 의해 제공될 수 있음)에 기초하여 공간 보정 정보를 수술 중에 수신하고 이 공간 보정 정보를 이용하여 트랜스듀서와 입체 영상 데이터 사이의 정합을 동적으로 조정(수정)할 수 있다.
- [0070] 각 구성요소 중 하나만이 도 3에 도시되어 있지만, 임의의 수의 각각의 구성요소가 제어 및 처리 하드웨어(300)에 포함될 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터는 일반적으로 다수의 다양한 데이터 저장 매체를 포함한다. 또한, 버스(305)가 모든 구성요소들 사이에 단일 접속으로 도시되어 있지만, 버스(305)는 2개 이상의 구성요소를 연결하는 하나 이상의 회로, 디바이스 또는 통신 채널을 나타낼 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 예컨대, 개인용 컴퓨터에서, 버스(305)는 종종 마더보드를 포함하거나 또는 마더보드이다. 제어 및 프로세싱 하드웨어(300)는 도시된 것보다 더 많거나 적은 구성요소를 포함할 수 있다.
- [0071] 제어 및 처리 하드웨어(300)는 하나 이상의 통신 채널 또는 인터페이스를 통해 프로세서(310)에 연결되는 하나 이상의 물리적 장치로서 구현될 수 있다. 예를 들어, 제어 및 프로세싱 하드웨어(300)는 주문형 집적 회로(ASIC)를 사용하여 구현될 수 있다. 또는, 제어 및 프로세싱 하드웨어(300)는 하드웨어 및 소프트웨어의 조합으로서 구현될 수 있는데, 여기서 소프트웨어가 메모리로부터 또는 네트워크 접속을 통해 프로세서에 로딩된다.
- [0072] 본 개시의 일부 양태는 적어도 부분적으로 소프트웨어로 구현될 수 있으며, 이 소프트웨어는 컴퓨팅 시스템상에서 실행될 때 컴퓨팅 시스템을 본 명세서에 개시된 방법을 수행할 수 있는 특수 목적 컴퓨팅 시스템으로 변환한다. 즉, 이 기술은, ROM, 휘발성 RAM, 비휘발성 메모리, 캐시, 자기 및 광학 디스크, 또는 원격 저장 장치 등과 같은 메모리에 포함된 명령어 시퀀스를 실행하는, 마이크로프로세서와 같은 프로세서에 응답하여 컴퓨터 시스템 또는 다른 데이터 처리 시스템에서 수행될 수 있다. 또한, 명령어는 컴파일되고 링크된 버전의 형태로 데이터 네트워크를 통해 컴퓨팅 장치로 다운로드될 수 있다. 또는, 전술한 바와 같은 프로세스를 수행하기 위한 로직은 대규모 집적 회로(LSI), 주문형 집적 회로(ASIC), 또는 전기적으로 소거 가능한 프로그램 가능 판독전용 메모리(EEPROM) 및 필드 프로그래머블 게이트 어레이(FPGA)와 같은 펌웨어와 같은 개별 하드웨어 구성요소와 같은 추가적인 컴퓨터 및/또는 기계 판독 가능 매체에서 구현될 수 있다.
- [0073] 컴퓨터 판독 가능 매체는 데이터 처리 시스템에 의해 실행될 때 시스템으로 하여금 다양한 방법을 수행하게 하는 소프트웨어 및 데이터를 저장하는데 사용될 수 있다. 실행 가능한 소프트웨어 및 데이터는 예를 들어 ROM, 휘발성 RAM, 비휘발성 메모리 및/또는 캐시를 포함하는 다양한 장소에 저장될 수 있다. 이 소프트웨어 및/또는 데이터의 일부는 이들 저장 장치 중 하나에 저장할 수 있다. 일반적으로, 머신 판독 가능 매체는 머신(예컨대, 컴퓨터, 네트워크 디바이스, 개인용 디지털 보조 장치, 제조 툴, 하나 이상의 프로세서 세트를 갖는 임의의 디바이스 등)에 의해 액세스 가능한 형태로 정보를 제공(즉, 저장 및/또는 전송)하는 임의의 메커니즘을 포함한다.
- [0074] 컴퓨터 판독 가능 매체의 예는 휘발성 및 비휘발성 메모리 장치, ROM(read only memory), RAM(random access memory), 플래시 메모리 장치, 플로피 및 다른 착탈식 디스크, 자기 디스크 저장 매체, 광학 저장 매체(예컨대, 콤팩트디스크(CD), 디지털 다용도 디스크(DVD) 등)와 같은 기록 가능 및 기록 불가능 유형의 매체를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다. 이들 명령어는 전기, 광학, 음향 또는 다른 형태의 전파 신호(예컨대, 반송파, 적외선 신호, 디지털 신호 등)에 대한 디지털 및 아날로그 통신 링크로 구현될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "컴퓨터 판독 가능 매체" 및 "컴퓨터 판독 가능 저장 매체"라는 문구는 일시적 전파 신호자

체를 제외한 모든 컴퓨터 판독 가능 매체를 지칭한다.

- [0075]     전술한 실시 예 및 다음의 실시 예는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소가 두개골 내에 집중되는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성을 도시하지만, 두개골 내 초점이 일부 구현 예에서 유익할 수 있지만, 다른 구현 예는 뇌 내에서 연장되는 초음파 빔이 원거리 영역에서 중첩되도록 하나 이상의 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 두개골의 외측에 그리고 인접한(예를 들어, 내측 또는 외측 두개골 표면에 인접한) 각각의 초점을 포함하는 포커싱 구성을 사용할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0076]     본 명세서에 설명된 예시적인 실시 예들 중 일부는 동일한 초점 길이를 갖는 어레이 구성요소를 갖는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이를 도시하지만, 상기 초점 길이는, 예를 들어, 두개골 두께 및/또는 형상의 국부적 변화를 설명하기 위해, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 사이에서 다를 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 두개골에 대한 크기, 공간 오프셋 및/또는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 F 값(F number)은 구성요소들 간에 다를 수 있다.
- [0077]     일부 예시적인 실시 예에서, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 각각의 초음파 빔의 파 필드는 도 1A에서 도시된 확장된 영역과 같이 확장된 포커싱 영역 내에서 포커싱 타겟의 선택을 허용하는 뇌 내의 공간 영역 내에서 오버랩되도록, 공간적으로 배열되고 구성된다. 다른 예시적인 실시 예에서, 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 미리 선택된 표적을 포함하는 공간 영역 내에서 초음파 빔의 원거리 영역의 공간 중첩(overlap)이 발생하도록 공간적으로 배열되어 구성된다. 즉, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 공간적 구성은 뇌 내의 알려진 목표 위치에 기초하여 선택될 수 있다.
- [0078]     본 개시의 예시적인 실시 예들 중 다수는 펄스 여기(pulsed excitation)의 사용 및 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소들로부터의 펄스들의 시간 지연 (또는 위상)의 제어에 관한 것이다. 그러나 펄스 여기(pulsed excitation)는 특히 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이의 자연 초점(natural focus)으로부터 떨어져 있는 초점 영역에 대해 날카로운 초점을 달성하는데 유익할 수 있지만, 원거리에서 초점 영역을 생성하기 위해 적절한 위상 제어를 사용하여 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 연속 파동이 달성될 수도 있다.
- [0079]     일부 예시적인 실시 예에서, 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 상이한 서브 세트가 상이한 주파수에서 작동하도록 상기 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이는 둘 이상의 주파수에서 동작될 수 있다. 예를 들어, 이중 주파수 여기(excitation)는 음향 캐비테이션(acoustic cavitation)을 높이기 위한 전임상 연구에서 유망한 것으로 나타났다. 아래 제공된 실시 예에서 입증된 바와 같이, 긴밀한 포커싱(tight focusing) 및 이중 주파수 여기는 원거리 포커싱을 사용하는 본 실시 예에 따라 달성될 수 있다.
- [0080]     아래 제공된 실시예에서 볼 수 있듯이, 본 발명 예시적인 실시 예는 종래의 경두개 초음파 어레이 장치보다 적은 초음파 구성요소를 사용하여 중심에서 벗어난(off-center) 목표물에서 높은 음향 압력(acoustic pressure)을 발생시키는 데 사용될 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 실시 예 및 그의 변형 또는 개조는 신경 조절술(neuromodulation), 신경 자극, 신경 촬영법, 신경 모니터링, 집속 초음파 경두개 제거술(focused-ultrasound transcranial ablation), 온열법(발열 요법), 진단 또는 치료 목적의 뇌의 기계적 흥분, 기포, 액체 방울, 고체 입자, 세포, 나노 입자, 양자점 또는 전자 회로 또는 장치의 조작, 제어, 여기 또는 감지, 뇌 임플란트, 장치, 전자 회로 또는 센서의 집속 초음파 경두개 여기 또는 감지 및 치료 또는 진단 약제, 세포, 입자, 방울, 기포, 전자 장치, 송신기, 센서 또는 기타 진단 목적의 이물질의 전달을 위해 혈뇌 장벽의 개방 및 파괴에 집속 초음파를 사용하는 것과 관련된 경두개 절차를 포함하는 다양한 경두개 절차에 이용될 수 있다.
- [0081]     본 개시는 환자의 머리 주변에 배치되는 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이에 관한 많은 예시적인 실시예를 포함하지만, 본 명세서에 개시된 시스템, 장치 및 방법은 신체의 다른 부위나 부분에 대한 진단 또는 치료 절차를 수행하기 위한 경두개 장치를 제공하도록 적용될 수 있다. 원거리 포커싱을 위한 트랜스듀서를 지지하는 지지 프레임은 다른 신체 부위 또는 신체 부분의 입체 영상 데이터에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 지지 프레임은, 상기 지지 프레임에 의해 지지되는 트랜스듀서를 사용하여 무릎에 대한 진단 또는 치료 절차를 수행하기 위해, 상기 지지 프레임이 환자 무릎의 윤곽을 따르도록 환자 무릎의 입체 영상 데이터에 기초하여 제작될 수 있다. 이와 유사하게, 지지 프레임에 의해 지지되는 트랜스듀서를 사용하여 척추에 대한 진단 또는 치료 절차를 수행하기 위해, 지지 프레임이 환자의 척추의 윤곽을 따르도록 환자의 척추의 입체 영상 데이터에 기초하여 상기 지지 프레임을 제작할 수 있다.
- [0082]     **실시예**
- [0083]     다음의 예들은 당업자가 본 개시의 실시예를 이해하고 실시할 수 있게 하기 위해 제공된다. 이들은 본 개의 범

위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 본 발명을 예시하고 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0084] **실시예 1 : 환자 이미징 데이터**

[0085] 인간 머리의 CT 스캔(LightSpeed VCT, GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK)을 획득하고 수치 시뮬레이션 각 각에서 사용할 수 있다. CT 데이터 세트(크기가 625 x 625 x 625 mm<sup>3</sup>인 균일한 복셀을 가진 512 x 512 x 328 복셀)는 밀도 및 형태 정보를 추출하는데 사용할 수 있다. 밀도는 Hounsfield Units와의 선형 관계를 사용하여, CT 스캔에서 뇌 조직 및 공기의 밀도에 대한 정보를 사용하여 획득하였다. 두개골 CT 데이터는 수치 시뮬레이션에서의 이산화 λ = 10이 되도록 분할되고 보간되며, 여기서 λ는 물에서 초음파의 파장이다. 다중-주파수 수치 시뮬레이션의 경우, 상기 이산화는 최고 주파수에서 λ = 10으로 취해진다.

[0086] **실시예 2: 환자 치료 모델링**

[0087] 1) 음향 시뮬레이션

[0088] 하이브리드 수치 모델(numerical model)은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소로부터 방출된 가변 길이의 초음파 버스트의 전파(propagation)를 포함하는 시뮬레이션을 수행하는데 사용된다. 수치적 방법은 유한 차분(finite difference) 시뮬레이션과 그리드 방법(grid method)을 결합한다. 이 하이브리드 모델은 유한 차분법을 사용하여 뇌의 압력 장과 두개골의 입자 변위 필드를 계산하고, 그리드 방법을 사용하여 경계에 서로 다른 방정식을 연결한다. 유체에서의 음향 전파의 지배 방정식(governing equation)은 다음과 같다:

$$(\partial_{tt}^2 + 2\alpha_L c \partial_t)p = c^2 \left( \nabla^2 - \frac{1}{\rho} \nabla \rho \cdot \nabla \right) p, \quad (1)$$

[0090] 여기서 p는 음향 압력(acoustic pressure), α<sub>L</sub>는 세로 감쇠 계수(longitudinal attenuation coefficient)이고, c는 소리의 속도이고, ρ는 밀도이다. 솔리드 도메인(solid domain)에서 지배 방정식은 다음과 같다.

$$\rho \partial_{tt}^2 \mathbf{u} = (\mu + \eta \partial_t) \nabla^2 \mathbf{u} + \left( \lambda + \mu + \xi \partial_t + \frac{\eta}{3} \partial_t \right) \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}), \quad (2)$$

[0092] 여기서 **u**는 3개의 데카르트 방향(Cartesian direction)에서의 입자 변위의 벡터 필드이고 λ와 μ는 첫 번째와 두 번째 라메 계수(Lame coefficients)이며 η와 ξ는 첫 번째와 두 번째 점도 매개 변수(viscosity parameter)이다. 방정식 1과 2의 수치적 구현의 세부 사항은 Pulkkinen et al.의 부록에서 제공된다(A. Pulkkinen, B. Werner, E. Martin, and K. Hynynen, "Numerical simulations of clinical focused ultrasound functional neurosurgery." Physics in medicine and biology, vol. 59, no. 7, pp. 1679-700, 2014). 두개골에서의 소리의 길이 방향 속도, α<sub>L</sub>, 감쇠량(attenuation), α<sub>L</sub>은 스플라인 보간(spline interpolation)을 사용하여 찾았다[30]. 본 발명자들은 밀도의 함수로서 임의의 실험 진단 속도(shear speed) 및 감쇠 데이터

(attenuation data)를 알지 못하기 때문에, 스케일링 인자를 사용하였다,  $c_s = \frac{1400}{2700} c_L(\rho)$  및

$$\alpha_s = \frac{90}{85} \alpha_L(\rho)$$

[15]. 시간 단계(Time step) 및 공간 복셀(spatial voxel) 크기는 주파수-의존적이며, 공간 복셀 크기가 크기 λ/10이고 최대 Courant-Friedrichs-Lewy(CFL) 값은 0.1을 얻었다. CFL은 공간 이산화 단계

크기(spatial discretization step) Δh 및 시간 단계 크기 Δt에 대해  $CFL = c \Delta t \Delta h^{-1}$  로 계산되고, 여기서 CFL은 각 영역에서 개별적으로 그리고 뼈의 세로 및 진단 사운드 속도 모두에 대해 계산된다.

[0093] 다음과 같이 정의되는, 노이만 경계 조건(Neumann boundary condition)은 트랜스듀서 면과 커플링 액체 사이의 인터페이스에 사용되며,

$$\partial_n p = g, \quad (3)$$

[0095] 여기서 n은 트랜스듀서 표면의 법선(normal)이고, p는 압력이며, g는 트랜스듀서 표면의 규정된 진동을 설명하

는 용어이다. 흡수성 경계 조건(absorbing boundary condition)은 다른 경계에서 사용된다.

[0096] 음향 장(acoustic field)의 피크 사이클의 고속 푸리에 변환(Fast Fourier Transform)은 치료 도메인에 걸친 시간-평균 압력 장(time-averaged pressure field)을 얻기 위해 취해진다. 치료 도메인의 전체 크기는 주파수의 함수에 따라 250kHz에서 1MHz까지 다양하다. 각 시뮬레이션은 물속에서 30cm의 초음파 전파를 시뮬레이션할 수 있도록 충분한 시간 단계로 실행된다.

[0097] 각 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 위상(phasing)은 먼저 두개골의 목표 초점으로부터 펄스를 전송하고 각 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소에 대해 얻어진 비행시간(time-of-flight)을 기반으로 전송 펄스를 지연시킴으로써 얻어진다. 이러한 방식으로 가우시안-엔벨로프 사인곡선(Gaussian-enveloped sinusoid)의 피크는 모든 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소 간에 동기화된다. 각각의 초음파 (sonicating) 트랜스듀서 구성요소는 반대 문제(reversed problem)로부터 얻어진 시간 지연된 가우시안-엔벨로프 사인곡선 신호로 구동된다.

[0098] 2) 열 시뮬레이션

[0099] 뼈의 입자 변위 필드(particle displacement field)로부터, 흡수된 전력 밀도는 다음과 같은 관계식을 사용하여 계산된다:

$$Q = -\frac{\omega}{2} \Im(\sigma_i \bar{\epsilon}_i), \quad (4)$$

[0100] 여기서  $\omega$ 는 각 주파수(angular frequency),  $\sigma$ 는 응력 텐서(stress tensor),  $\epsilon$ 는 스트레인 텐서(strain tensor),  $\Im$ 은 허수부(imaginary component)를 나타낸다.

[0102] 전체 도메인에서의 흡수된 전력 밀도는 아래와 같이 정의되는 Pennes bioheat 방정식에서 시간-독립적 열원(heat source)으로 사용된다.

$$\rho C_t \partial_t T = \kappa \nabla^2 T + Q, \quad (5)$$

[0103] 여기서  $\rho$ 는 두개골 밀도,  $C$ 는 두개골의 비열 용량,  $\kappa$ 는 두개골 열전도도,  $Q$ 는 일정한 열원이다. 방정식 (5)는 finite difference time domain(FDTD) 기술을 사용하여 해결된다. 도 4는 음향 및 열 필드의 시뮬레이션을 수행할 때 사용된 매개 변수를 요약한다.

[0105] 8개의 Intel Xeon 프로세서로 구성된 컴퓨터 클러스터는 finite-difference-grid simulation의 시뮬레이션을 수행하는 데 사용되고 표준 데스크톱 컴퓨터는 데이터 분석 및 처리에 사용된다.

[0106] **실시예 3: 포커싱의 분석**

[0107] 도 5A 및 도 5B는 두개골 내부에서 초점을 맞추는 효과를 설명하기 위해 두개골 내부에 집중된 오목한 트랜스듀서(도 5a)와 평평한  $\lambda$  반경 구성요소(도 5b)를 비교한다. 두 트랜스듀서 전력(power)은 동일한 값으로 정규화되고, 압력 필드는 집중 트랜스듀서 케이스의 최대 압력으로 정규화된다. 로그 스케일은 음향 압력 필드를 플롯하는데 사용된다. 두 개의 트랜스듀서는 두개골 표면에 수직으로 배치된다. 상기 도면은 관상면(coronal plane)을 통한 기하학적 구조의 개략도를 도시하며, 화살표는 압력 맵이 표시되는 횡단면(transverse plane)의 위치를 가리킨다. 이 예에서 곡선형(집속) 트랜스듀서는 크기  $\lambda/2$ 의 평형 트랜스듀서보다 더 분산된 음향 필드를 사용하여 두개골을 통해 더 높은 강도의 음향 필드를 전송한다는 것이 명백하다.

[0108] 도 5C는 11, 18, 19, 20, 21, 및 57  $\mu s$ 의 시점에서 두개골을 통해 초음파를 집중시키는 컨셉을 도시하는 도면이다. 트랜스듀서(f-number = 1)는 두개골 내부에 집중되어 있으며, 두개골 표면으로부터 20mm 떨어진 곳에 위치한다. 이 도면은 두개골의 전송 손실을 최소화할 위한, 수렴 구형파(convergent spherical wave)에서 평면 파(plane wave), 발산 구형파(divergent spherical wave)로의 변환을 보여준다. 18  $\mu s$ 에서,  $t = 18; 19; 20$  및 21  $\mu s$ 에서 도시된 바와 같이 상기 구형파는 두개골을 통한 수직 입사각에서 전파하는 평면파로 변환된다. 57  $\mu s$ 에서, 감쇄 파(attenuated wave)는 발산하는 구형파로 머리 안쪽에 표시된다.

[0109] 도 6A-C는 두개골 표면에 컨포멀한 패턴으로(in a pattern conformal to the skull surface) 집중 초음파 트랜스듀서에 대한 필요성을 도시한다. 이 수치는 (A) 비-컨포멀 반구(non-conformal hemisphere), (B) 편평한 어

레이 구성요소의 컨포멀 배열(a conformal arrangement of flat array element), (C) 집속 트랜스듀서 구성요소의 컨포멀 배열(a conformal arrangement of focused transducer elements)로 구성된 64-요소 어레이에 대해 -3dB 등각면을 보여준다. 이 세 가지 예에서 두개골의 중심에서 6cm 앞쪽에 있는 빔의 초점이 두개골 내부에 집중된 트랜스듀서 구성요소로 구성된 컨포멀 어레이를 사용하여 가능해 졌다는 것이 명백하다.

[0110] 도 6D에서는, 서로 다른 어레이 구성에 대해 전후방(AP) 방향을 따라 초점을 통과하는 압력이 설명된다: 비-컨포멀 반구(실선), 편평한 어레이 요소의 컨포멀 배열(짧은 점선), 및 집속 트랜스듀서 요소의 컨포멀 배열(긴 점선). 상기 도면에서 등각 집속 어레이(conformal focused array; 긴 대시)가 최적의 초점을 제공한다는 것이 명백하다.

[0111] 도 6E 및 6F를 참조하면, 상기 어레이에서 트랜스듀서 구성요소의 수에 대한 피크 초점 압력의 의존성 및 상기 어레이에서 트랜스듀서 구성요소의 수에 대한 -3dB 부피의 의존성이 각각 전후방(AP) 방향으로 포커싱하기 위해 도시되어 있다. 플롯된 커브는 비-컨포멀 반구(실선), 편평한 어레이 요소의 컨포멀 배열(짧은 점선), 및 집속 트랜스듀서 요소의 컨포멀 배열(긴 점선)의 서로 다른 어레이 구성의 결과를 보여준다. 도 12B의 수직축(vertical axis)은 대수적(logarithmic) 스케일로 도시된다. 집속 컨포멀 어레이의 경우 예상되는 대로 구성요소의 수의 함수로 상기 초점의 피크 압력이 증가하지만, 뇌의 -3dB 볼륨은 구성요소 수의 함수로서 상대적으로 일정하다. 이는 종래의 반구형(hemispherical) 어레이 및 편평한 구성요소로 구성된 어레이와는 달리, 구성요소의 수에 따라 -3dB 볼륨이 감소한다.

[0112] 도 6E 및 도 6F에 도시된 바와 같이, 상이한 어레이 설계들 간의 차이는 어레이 내의 구성요소들의 수가 증가함에 따라 구별할 수 없게 된다. 즉, 피크 압력과 -3dB 볼륨의 차이는 3가지 어레이 설계 모두에서 매우 유사하다. 이것은 더 많은 구성요소가 추가될수록 어레이 구성이 유사해지는 결과이다. 구성요소의 수가 증가하면 집속 어레이에서 곡선 구성요소의 f-값이 자연히 감소하므로 플랫폼 어레이로 수렴한다. 이는 각 구성요소의 최대 직경이 더 작아 져야 하는 반면에 두개골 중간까지의 최소 거리가 고정되어 있기 때문이다. 풀 어레이(full array,)의 경우, 두개골 표면에 집중된 트랜스듀서의 컨포멀 배열의 경우에서와 같이, 최대 허용 트랜스듀서 직경은 구성요소 수가 고정되어 있기 때문에 감소하고, 상기 트랜스듀서 어레이 표면적이 작아진다. 각 트랜스듀서의 지향성은 작지만 구성요소 수가 증가함에 따라, 컨포멀 어레이에서의 각 구성요소는 상기 풀 어레이의 단일 구성요소로부터의 초음파 필드의 순전파(forward propagation)에 더 근접하여 유사하다.

[0113] 위상 어레이의 각 구성의 초점 품질을 분석하기 위해, 상기 음향 필드(acoustic field)는 뇌의 공간 범위에 걸쳐 다른 목표로 조정되었다. 또한, 도 7A 및 도 7B는 시상(sagittal)면 및 관상(coronal)면 모두에서 두개골에서의 목표 초점의 위치를 도시한다. -3dB 메인 로브(lobe) 빔 폭은 전후방(AP), 좌우(LR) 및 IS(inferior-superior) 방향에서 초점을 분석했다. 또한 피크 사이드로브 비율(peak sidelobe ratio)을 사용하여 포커스 확산을 결정했다. 마지막으로 피크 초점 압력(peak focal pressure)을 분석했다.

[0114] 또한, 도 8A-I는 좌우(LR)(a-c), 전-후(AP)(d-f) 및 IS(inferior-superior)(g-i) 방향으로 스티어링할 때 시뮬레이션된 정규 음향 압력 필드를 도시한다. 이 실시 예에서 시뮬레이션된 트랜스듀서 어레이 예는 256개의 구성요소로 구성되어 있으며 펄스 길이가 3 사이클인 500kHz에서 초음파 처리되었다. 수평 방향으로 스티어링할 때 (f)와 두개골 구멍의 중심보다 상부(superior)인 경우(i) 경미한 초점 품질 저하가 관찰된다.

[0115] 도 9A-C는 두개골 공동(skull cavity)의 중심에 대해 축, 관상 및 시상면을 따른 초점을 통해 위치에 대한 위상 어레이 설계의 스티어링, 뿐만 아니라 (A) LR 및 (C) IS 방향에서 두개골 공동의 중심으로부터 20 및 40mm 스티어링(steering), 뿐만 아니라 (B) AP 방향에서 두개골 공동의 중심으로부터 20, 40 및 60mm 스티어링 성능을 증명하는 결과를 제공함으로써 도 8A-I에 제시된 결과를 보충한다. 이 도면은 주로브(mainlobe)에 대한 사이드로브(sidelobes)의 상대적인 진폭(relative amplitude)이 3방향 모두에서 두개골 공동의 중심에서 멀어 질수록 커지며, 또한 피크 압력 진폭이 감소하는 것을 강조한다.

[0116] 도 10A 및 도 10B는 500kHz에서 초음파 처리를 하는 256 구성요소 위상 어레이를 갖는 두개골 공동 전반의 조정된(steered) 위치에서의 시뮬레이션된 (a) -3dB 및 (b) -6dB 등고표면(isosurface)을 도시한다. 각 도면에 표시된 밝은 회색 선은 두개골의 내부 표면이고 어두운 회색 선은 외부 표면이다. 이 도면에서, 상기 어레이에서 멀리 떨어진 곳에서 초음파 처리를 하는 동안 -6dB의 사이드로브(sidelobes)가 있음이 분명하다.

[0117] **실시예 4: 가변 트랜스듀서 구성**

[0118] 상기 어레이의 트랜스듀서 구성요소들의 구성은 다수의 요인들에 의존한다. 첫째, 트랜스듀서는 환자의 머리에 비교적 가까이 있기 때문에 (피부 표면에서 밀리미터 정도), 트랜스듀서 구성요소의 보다 전통적인 반구형 어레이

이와 비교하여, 상기 어레이의 제한된 표면적에 의해 구성요소의 총 개수가 상당히 제한된다. 두 번째로, 초점 깊이와 두개골 표면까지의 거리가 각 고정된 초점 트랜스듀서의 곡률 반경을 결정한다(그러나 위상 어레이는 아님). 마지막으로, 동일한 초점 깊이와 크기가 다른 두 개의 트랜스듀서가 서로 다른 영역을 갖는 첫 번째 두 가지 효과의 조합은 서로 다른 f-값을 가지므로 원거리 필드 음향 필드가 상당히 다를 것이다. 이 요인들 각각은 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이의 스티어링 범위와 음향 출력에 영향을 미친다.

[0119] 본 예시적인 시뮬레이션에서, 트랜스듀서 어레이 기하학적 구조는 상기 어레이에 고정된 수의 트랜스듀서를 유지함으로써 생성되었다. 일단 경두개 어레이 트랜스듀서 구성요소의 수가 결정되면, 상기 배치가 최적으로 랜덤하게 되고 N을 가능한 한 멀리 배치하도록 Vogel의 방법을 사용하여 위치를 할당한다. 이러한 고정 거리가 주어지면, 적절한 간격이 남겨 지도록 구성요소 간 간격의 공학적 제한을 고려하여 최대 트랜스듀서 면적을 결정했다. 각 어레이의 모든 트랜스듀서는 동일한 크기였다. 구성은 도 11A에 도시된 표에 요약되어 있다. 전술한 바와 같이, 경두개 어레이의 트랜스듀서들의 공간적 배열을 결정하는 이 방법은 비 제한적인 예시적인 방법으로서 제공되며, 트랜스듀서 어레이 구성을 결정하는 다른 방법들이 대안적으로 사용될 수 있다.

[0120] 본 예시적인 시뮬레이션에서, 트랜스듀서 어레이 구성요소들의 초기 공간 배열을 결정한 후에, 트랜스듀서 중심에 가장 가까운 점에서 두개골 표면에 대한 입사각이 결정되고, 트랜스듀서가 두개골 표면에 수직으로 입사되도록 각 트랜스듀서가 독립적으로 회전되었다. 각각의 트랜스듀서는 두개골의 외측, 내측 또는 중점에서 동일한 거리를 얻기 위해 두개골 표면 쪽으로 또는 두개골 표면으로부터 멀리 이동되었다. 두개골에서 고정된 거리는 두개골에 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 가장 가까운 합리적인 위치를 결정하는 시행착오를 기반으로 했다. 이 최소 거리는 어레이의 트랜스듀서 수와 각 트랜스듀서의 오목부(concavity) 모두의 총 수에 따라 달라지는 것으로 나타났다. 이 방법으로, 모든 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소는 두개골 표면에 수직으로 설정되고 두개골 초점 포인트에 등거리로 설정된다. 전술한 바와 같이, 모든 트랜스듀서 구성요소에 대해 두개골 내에 동등한 초점 깊이를 포함하는 그러한 구성은 하나의 비 제한적인 예시적인 어레이 구성을 제공하며, 다른 어레이 구성은 여전히 유효하지만 이 등가 포커싱 구성(equivalent-focus configuration)으로부터 벗어날 수 있다.

[0121] 일례의 시뮬레이션에서, 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 초점 깊이는  $y = 60\text{mm}$ 의 원거리 두개골 초점 위치에 대한 초점 품질 및 파크 전송에 대한 최적의 초점 깊이를 결정하기 위해 변경되었다. 3가지 다른 초점 깊이가 테스트 되었다: 두개골의 바깥쪽 표면, 안쪽 표면 및 중간에 포커싱. 선택된 초점 깊이는 최대 허용 초점 길이 및 결과 f-값에 영향을 미쳤다. 도 11b는 바깥쪽-, 안쪽- 및 중간-두개골에 초점을 맞추어  $y = 60\text{mm}$ 로 조정된 결과를 나타내는 표이다. 안쪽-과 중간-두개골에 초점을 맞추으로써, 바깥쪽-두개골에 포커싱할 때보다 높은 음압(acoustic pressure)을 얻는다. 그 사이에, 중간-과 바깥쪽-두개골과 비교하여 안쪽-두개골에 포커싱할 때, 증가된 -6dB 볼륨에 의해 입증된 것처럼, 초점의 품질은 현저하게 감소한다. 이와 같이, 모든 후속 시뮬레이션에서, 각 트랜스듀서는 두개골의 중간(middle)에 초점을 맞추어 초음파 전송과 포커싱 품질 사이에서 타협을 한다.

[0122] 도 12A 내지 도 12I는 500kHz의 주파수에서 x, y 및 z 방향으로 스티어링된 위치에 대한 어레이의 수 및 어레이의 포커싱 품질 간의 관계를 도시한다. 총 어레이 전력은 모든 경우에 동일하게 유지된다. 또한, 도 12A 내지 도 12C는 다수의 상이한 타겟 위치에서 파장( $\lambda$ )에 대한 -3dB 빔폭의 비율에서의 구성요소의 수의 영향을 도시한다. 또한, 도 12D-F는 각 타겟 위치에서 어레이 구성요소 수에 대한 피크 음압(acoustic pressure)의 의존성을 나타낸다. 또한, 12G-I는 각 타겟 위치에서 어레이 구성요소 수에 대한 피크 사이드로브(peak sidelobe) 비율의 의존성을 보여준다. 알 수 있듯이, 피크 압력은 구성요소의 수가 증가함에 따라 증가하지만 머리 내의 측 방향 위치에서도 -3dB 빔폭과 피크 사이드 로브 비율에는 무시할 수 있는 차이가 있다.

[0123] 12A-C 및 12G-I는 3dB 빔 폭과 피크 사이드로브 비율은 어레이의 구성요소 수에 따라 상대적으로 일정하게 유지된다는 것을 보여준다.

[0124] 도 12D-F는 측 방향 지점에서의 상대 음향 피크 압력이 64-구성요소 어레이에 대해 가장 높다는 것을 예시한다. 요소 수가 적은 어레이의 경우 모든 지점에서 최대 음압이 낮아지는 것이 분명하지만, 측면 포인트의 경우 64, 128 또는 256 요소를 사용할 때 피크 음압에 약간의 차이가 있음이 분명하다. 더 많은 구성요소를 가진 배열이 더 나은 집속을 달성하고 더 높은 조향 범위를 가질 수 있다는 것은 직관적이다; 그러나 각 빔의 파 필드(far field)가 두뇌 내에 있을 때 심지어 상대적으로 작은-수 어레이에서도 조향 성능(steering performance)이 향상된다.

[0125] 도 13은 500kHz에서 256-구성요소 어레이로 초음파 처리할 때, 3, 5 및 10 사이클의 펄스 길이 및 연속과 여기

(continuous wave excitation)에 대한 전후 방향의 조향 성능을 나타낸다. 두개골 구멍의 중앙에서 40mm 이내에 어떤 펄스 길이로도 초점을 맞출 수 있지만, 어느 방향으로든 6cm에서 어딘가 다른 곳에서는 음향 에너지의 최소 증착으로 짧은 펄스 길이만이 달성될 수 있다.

[0126] **실시예 5: 이중 주파수 여기(Dual Frequency Excitation)**

[0127] 경두개적으로 이중-주파수 여기의 가능성을 테스트하기 위해 256-구성요소 어레이 초음파를 사용했다. 경두개 초음파 트랜스듀서 어레이 구성요소의 절반(128)은 250 kHz에서 초음파 처리되도록 설정되었으며, 절반은 500 kHz에서 초음파 처리되도록 설정되었다. 각 주파수에서 초음파를 발생시키는 구성요소는 어레이 주위에 골고루 분산되어있어 단일 주파수에서 초음파가 집중되지 않았다.

[0128] 도 14는 이중 주파수 시뮬레이션의 결과를 보여준다.

[0129] 파형 (a)와 (b)는 (a) 250kHz와 (b) 500kHz에서 초음파를 발생시키는 두 개의 트랜스듀서로부터 방출된 여기 펄스를 플로팅한다. 파형 (c)는 초점에서의 응답을 플로팅하여, 결과 이중 주파수 응답을 보여준다. 삽입도 (d)는 수신 신호의 푸리에 변환을 나타내며, 250kHz와 500kHz에서 피크를 보인 반면, 삽입도 (e)는 타겟에서 정규화된 시간-평균 압력의 2D 렌더링을 플로팅한다.

[0130] **실시예 6: 안전 분석**

[0131] 각 트랜스듀서는 두개골 내부에 집중되어 있기 때문에 두개골 무결성(integrity)에 대한 높은 음향 장의 영향은 합당한 관심사이며 따라서 두개골 무결성에 대한 트랜스듀서의 효과를 모델링하여 안전 분석을 수행한다. 열 영향을 평가하기 위해 가변 길이의 음향 펄스로 인한 온도 상승을 음향 및 열 시뮬레이션을 사용하여 시뮬레이션된다. 수학적 1 및 2에 의해 생성된 안정한 음향 필드으로부터, 고체 골격에서의 흡수된 전력 밀도, Q는 수학적 4를 사용하여 생성된다. 두개골 안의 온도 맵은 다음과 같이 시뮬레이션 되며, 온도-시간 진화는 수학적 5에 의해 제어된다. 이 체온계 데이터를 사용하여 안전한 치료를 위한 최대 펄스 지속 시간을 결정했다. 게다가, 뇌 조직에 대한 초음파의 잠재적인 안전성을 평가하기 위해, 초점으로부터 멀리 있는 외부 음향 에너지 침착을 평가하기 위해, 두개골의 내부 표면상의 점들에서의 상대 압력이 초점에서의 피크 압력 진폭과 비교되었다.

[0132] 상대적으로 짧은 펄스에 걸친 두개골 가열은 이 어레이 설계를 사용하여 무시할 수 있음이 밝혀졌다. 500kHz의 주파수에서 100W에서 초음파 처리를 하는 256-구성요소 배열을 사용하여, 지속 시간 2ms의 연속파 초음파를 나타내는 단일 1000-사이클 버스트는 약 0.03°C의 온도 상승을 초래했다. 자연적으로, 100%보다 낮은 듀티 사이클은 더 작은 온도 상승을 초래할 것이다. 치료하는 동안 현재의 두개골 냉각 메커니즘과 함께 두개골 냉각을 허용하기에 충분한 간격을 포함하여, 두개골 가열은 이 장치로의 잠재적인 치료법에 대한 제한이 되지 않을 것으로 보인다.

[0133] 도 15는 500 kHz의 주파수에서 100W에서 초음파 처리하는 256-구성요소 어레이에서의 두개골에서의 펄스 길이와 최대 온도 사이의 시뮬레이션된 관계의 플롯이다. 라인의 마커는 3, 10, 50, 200 및 1000 사이클 펄스에 해당합니다. 관련 음압에서 상대적으로 긴 펄스의 경우에도 상기 모델은 두개골 가열을 무시할 수 있다고 예측한다.

[0134] **실시예 7: 다중 주파수 인소네이션(Multiple Frequency Insonation)**

[0135] 두개골의 다른 섹션에 걸쳐 향상된 초음파 전송을 위한 가변 주파수를 사용할 가능성은 이전에 연구되어왔다(White, Clement & Hynynen 2006). 제시된 어레이 설계가 상기 두개골을 가로 질러 국지화된 평면파를 전송하기 때문에 이 어레이 설계는 가변 주파수 전송에 이상적이다. 주파수 f의 어레이의 트랜스듀서에서 초음파를 전송하는 시뮬레이션이 수행되었다.

[0136] 
$$f = \frac{mc}{2d},$$

[0137] 여기서 c는 전송 경로를 가로지르는 뼈에서 소리의 평균 속도이고, d는 뼈의 두께이며, m>0은 정수이다. 타겟에서의 음향 압력은 시간 t 동안 다음 식을 사용하여 모든 트랜스듀서 n에 대해 합산되었다.

[0138] 
$$p = \sum_n p_n e^{i(2\pi f_n t)}$$

[0139] 여기서 f<sub>n</sub>은 변환기 n의 주파수이다. 뼈를 통한 집중 초음파 전송을 위한 이 유도의 세부 사항은 White et al의 부록에서 찾을 수 있다(White P J, Hynynen K, Clement G T & Hynynen K, 2006 Ultrasound in Medicine &

Biology 32(7), 1085-1096). 이전에 도입된 레이 음향 모델(ray acoustic model)을 사용하여 두개골을 통한 초음파의 전송을 시뮬레이션했다(Jones R M, O'Reilly M A, Hynynen K, O'Reilly M a & Hynynen K, 2013 Physics in Medicine and Biology 58 (14), 4981 -5005). 그리드 크기가 이 기법에 필요한 주파수의 미묘한 변화를 정확하게 모델링하기에 충분히 작지 않았고, 광선 음향 모델이 다른 주파수에 대해 재 이산화를 필요로하지 않았기 때문에 풀-웨이브 모델을 사용하여 초음파를 전송하는 것은 불가능했다. 상기 레이 음향 모델은 두개골을 통한 종파와 전단파의 전파를 시뮬레이션했다.

[0140] 도 16A 및 도 16B는 이러한 시뮬레이션의 결과를 도시하고, 다중 주파수 인소네이션(Insonation)에 대한 잠재력을 설명한다. 도 16A는 일직적 압력-제곱(pressure-squared)을 도시하고, 파선은 단일 주파수 인소네이션을 나타내고, 실선은 다중 주파수 인소네이션을 나타낸다. 음향 파워의 대부분은 단일 주파수 케이스보다 훨씬 낮습니다. 보강 간섭은 어레이에 사용되는 주파수의 가장 큰 공통 인자로만 발생하는 반면, 피크 음향 파워는 짧은 보강 간섭 기간 동안 30% 더 높기 때문이다. 따라서, 일부 예시적인 실시 예에서, 버스트 시퀀스를 사용하여 어레이의 상이한 구성요소들로부터의 방사를 타이밍시킴으로써, 다중 주파수로 보강 간섭의 합당한 듀티 사이클을 얻는 것이 가능할 것이다.

[0141] 도 16B는 도 7A-B에 개략적으로 나타낸 조정(steered) 위치에 대한 초점에서의 음향 파워의 변화율을 도시한다. 조정 위치  $x = -20$ 을 제외한 모든 경우에 전력 전달이 증가한다. 두개골을 가로 질러 다른 지점에서의 음향 파워의 높은 가변성은 다른 두개골의 두께를 나타내고, 다른 위치에서 두개골의 내면과 외면 사이의 잠재적인 비평행성을 나타낸다.

[0142] **실시예 8: 가변 듀티 사이클**

[0143] 타겟으로 보내지는 버스트의 듀티 사이클을 변화시킴으로써 각 버스트 내에서 개별 펄스가 얼마나 근접할 수 있는지를 결정할 수 있다. 도 17은 포커싱 품질에 대한 10, 25, 50 및 75% 듀티 사이클의 영향을 도시한다. 각 경우의 -6dB 등위면(isosurface)은 반투명 적색으로 표시되어 있으며, -3dB 등위면은 순청색으로 표시되어 있다. 듀티 사이클을 75%에서 10%로 줄이면 초점 화질이 눈에 띄게 향상된다.

[0144] 전술한 특정 실시 예는 예로서 제시되었으며, 이들 실시 예는 다양한 변형 및 대안적인 형태가 가능할 수 있음을 이해해야 한다. 청구범위는 개시된 특정 형태에 한정되는 것이 아니라 본 개시의 사상 및 범위 내에 있는 모든 변형, 균등물 및 대안을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면

도면1a

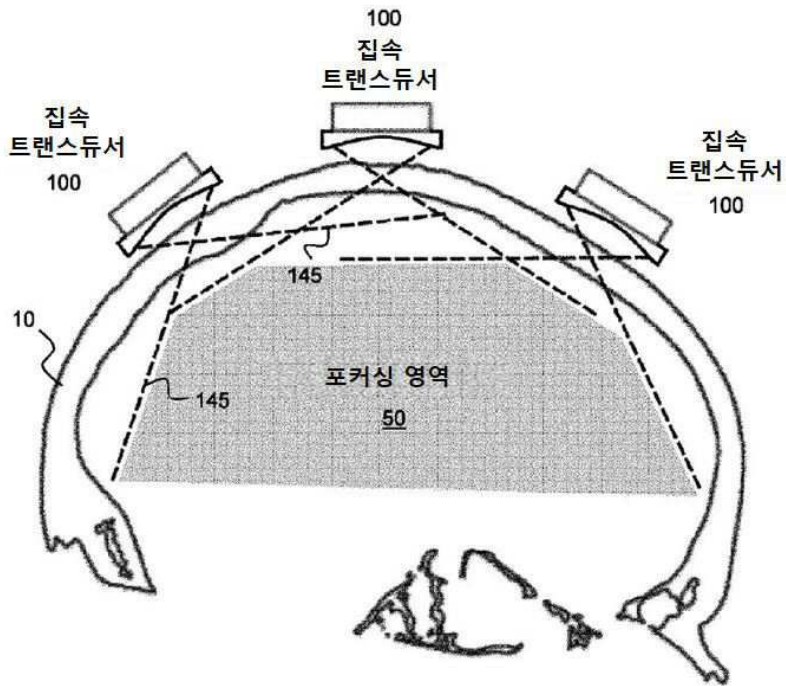


FIG. 1A

도면1b

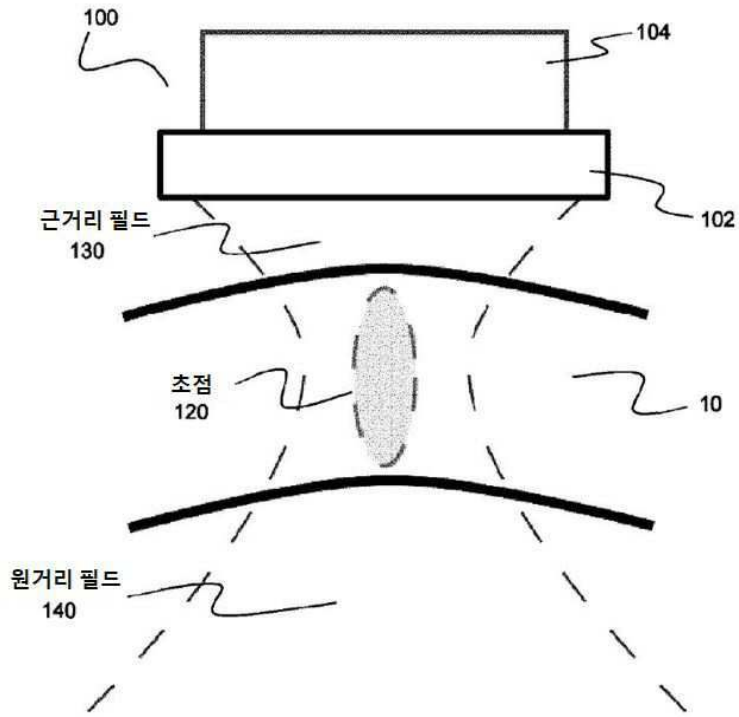
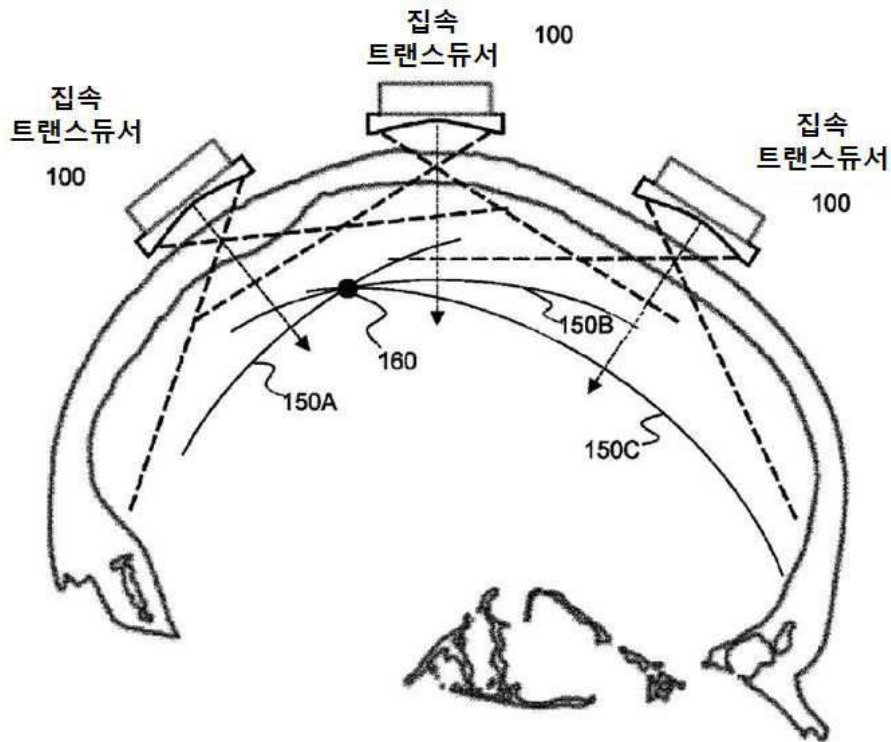


FIG. 1B

도면1c



도면2a

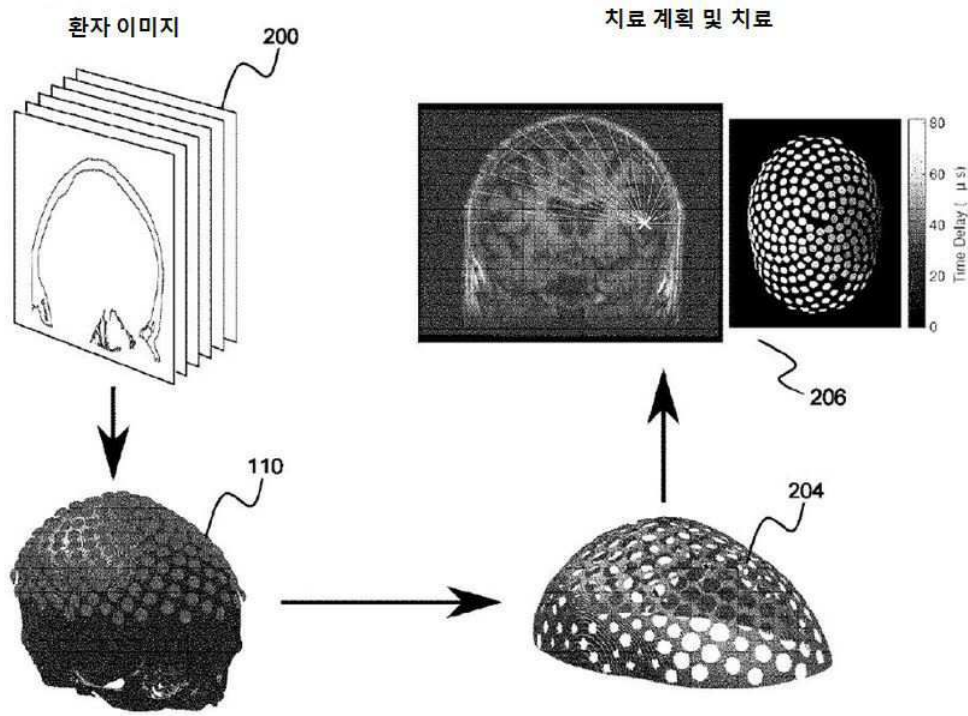
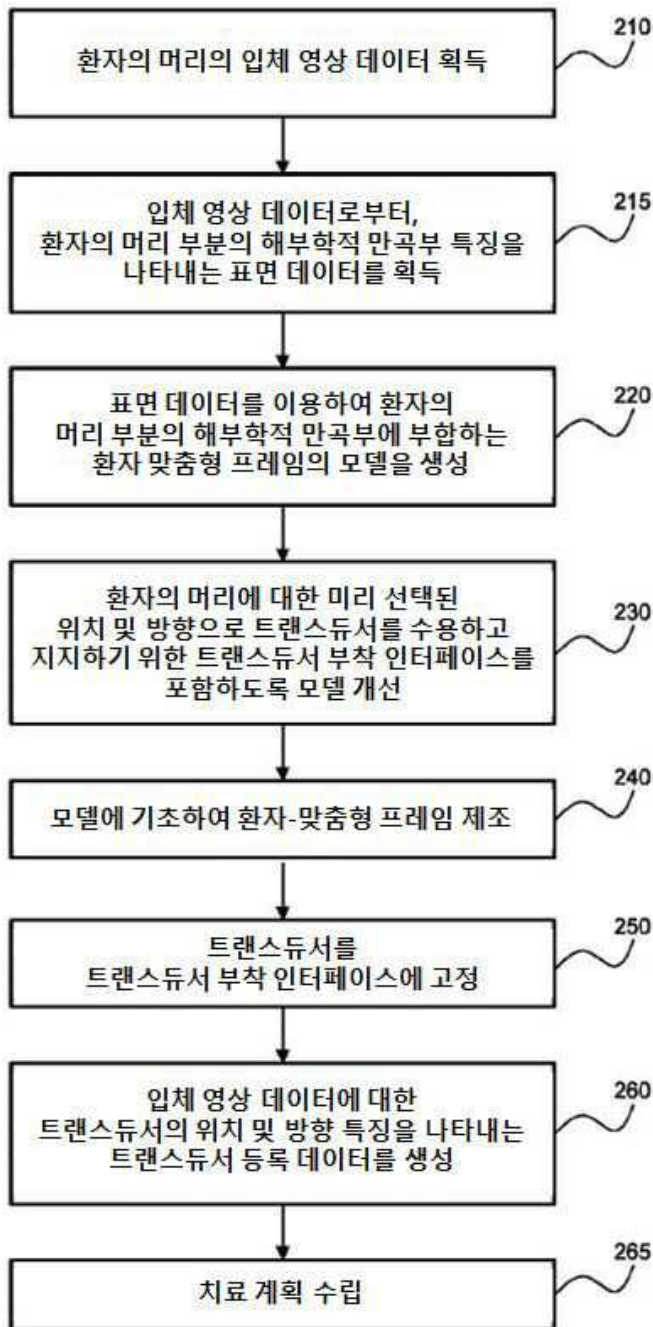


FIG. 2A

도면2b



도면2c

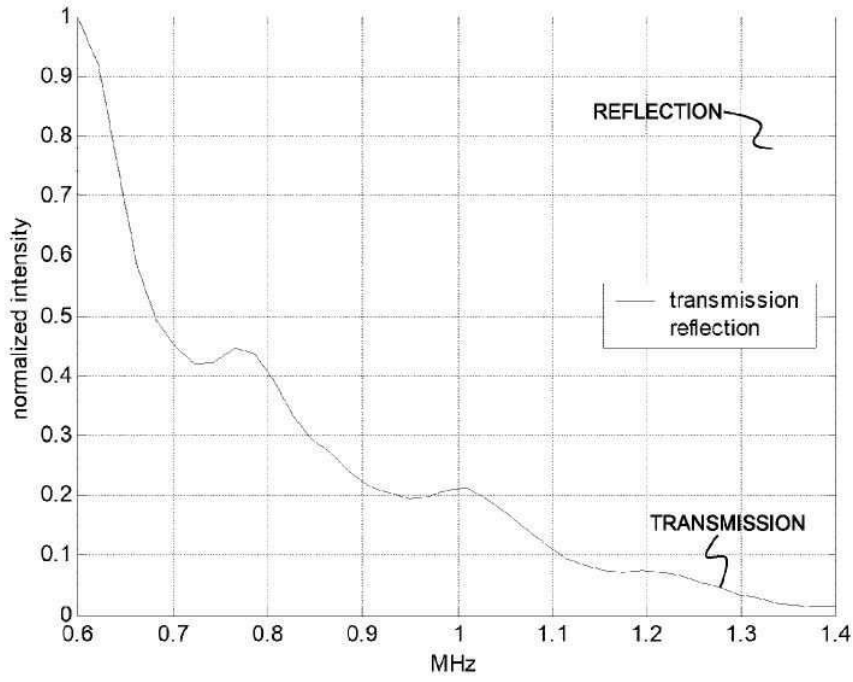
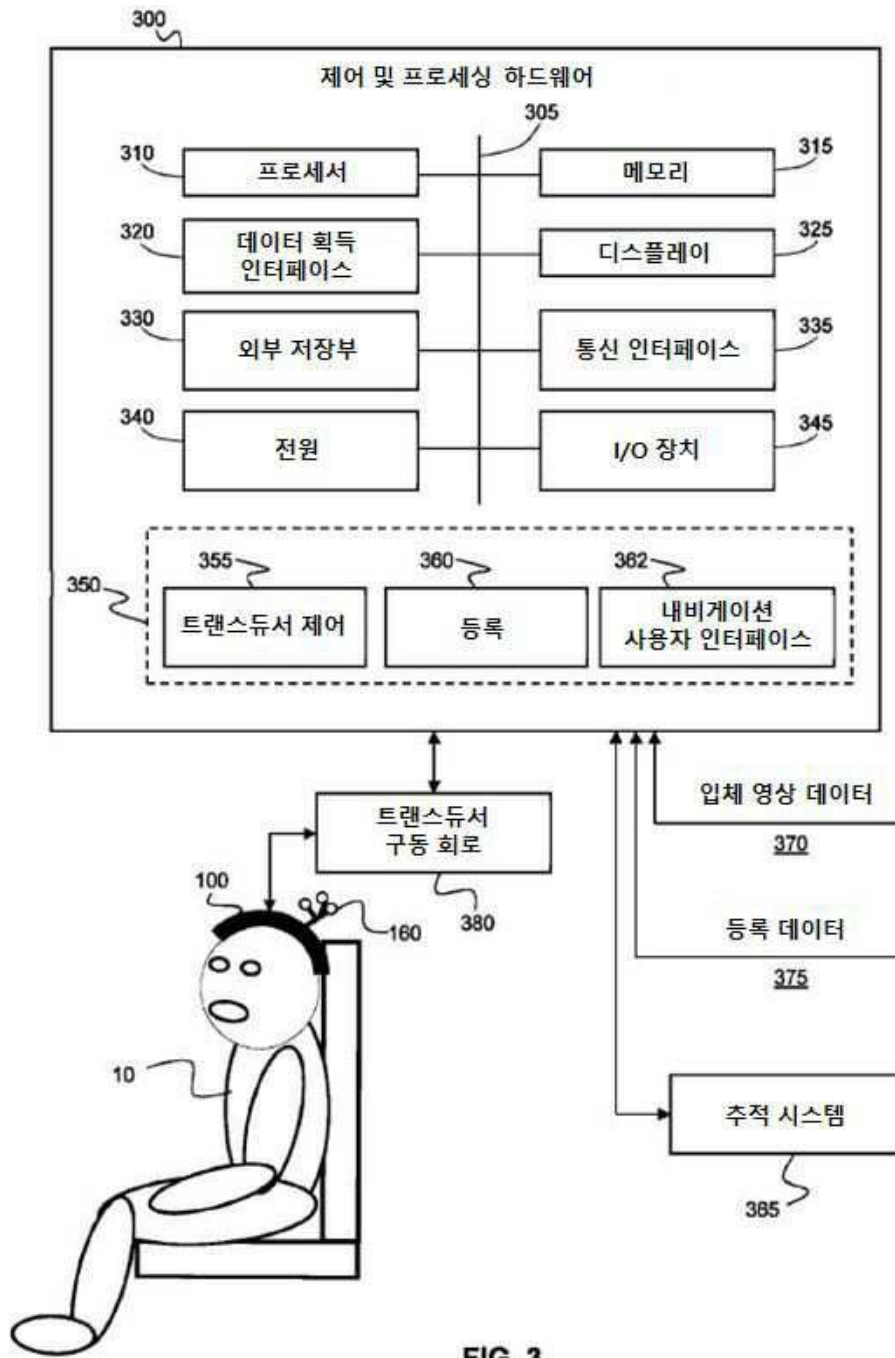


FIG. 2C

도면3

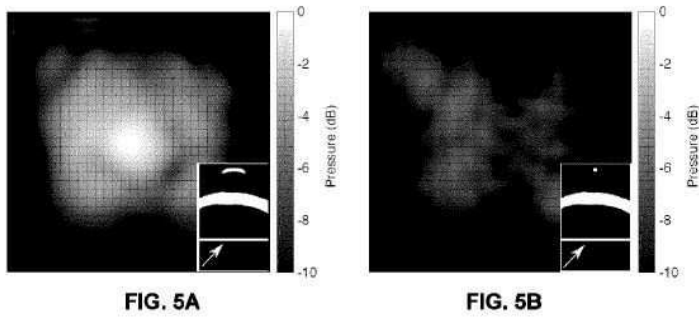


도면4

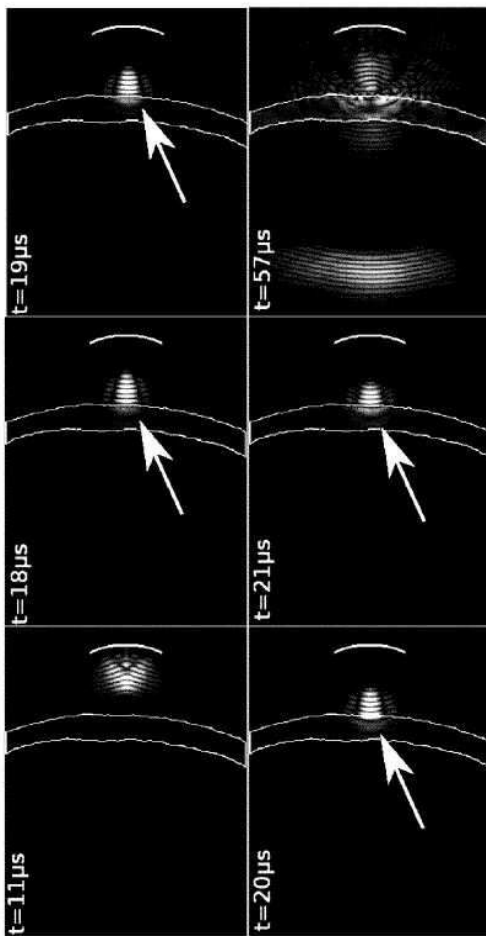
Material	$\rho$ (kg m <sup>-3</sup> )	$c_L$ (m s <sup>-1</sup> )	$\alpha_L$ (Np m <sup>-1</sup> )
Water	1000	1500	0
	$\kappa$ (W °C <sup>-1</sup> m <sup>-1</sup> )	$C$ (J kg <sup>-1</sup> °C <sup>-1</sup> )	$W$ (s <sup>-1</sup> )
Water	0.62	4180	0
Skull	0.43	1440	$3.33 \times 10^{-4}$

**FIG. 4**

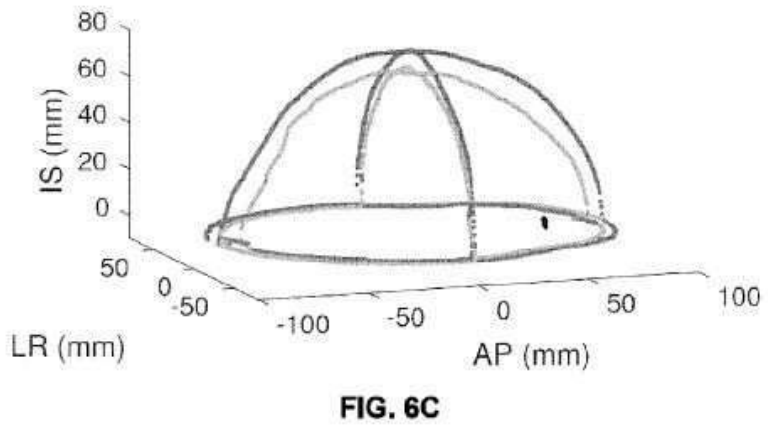
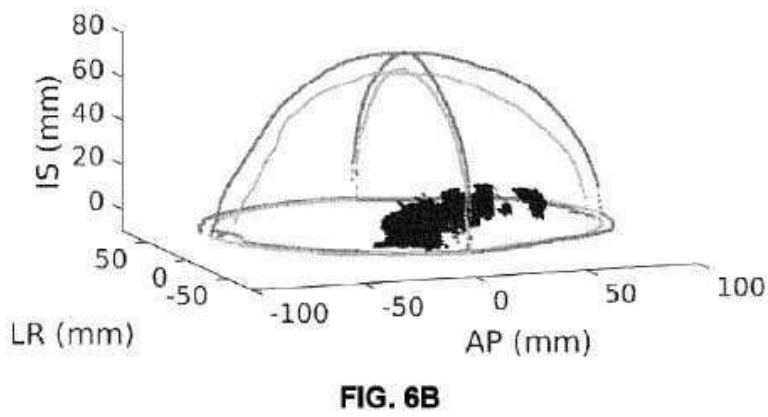
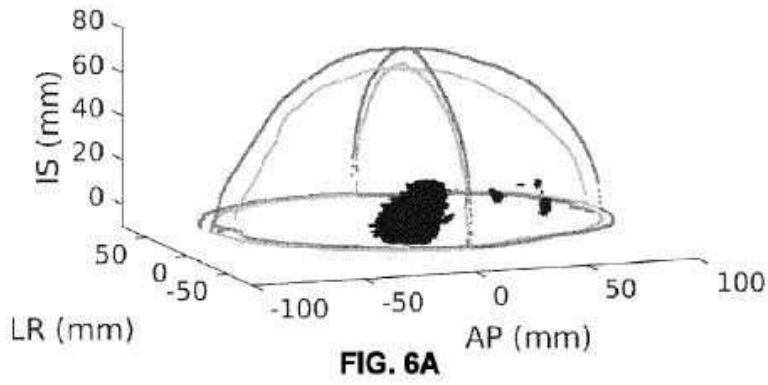
도면5ab



도면5c



도면6abc



도면6d

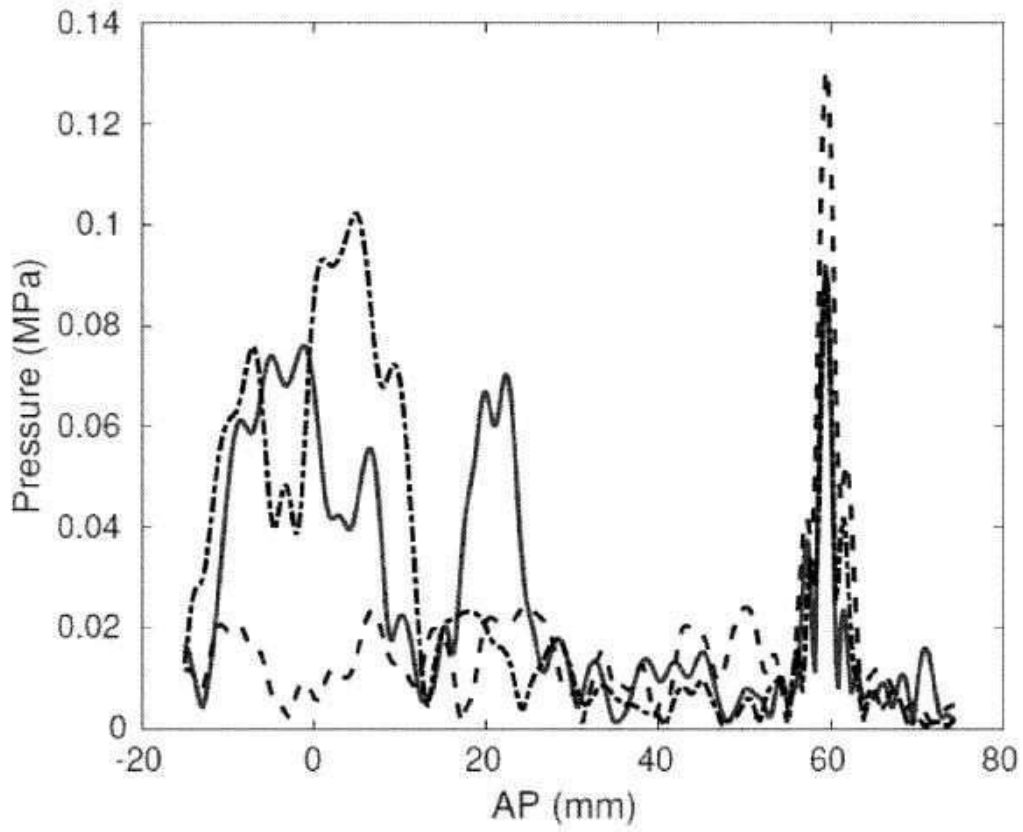


FIG. 6D

도면6ef

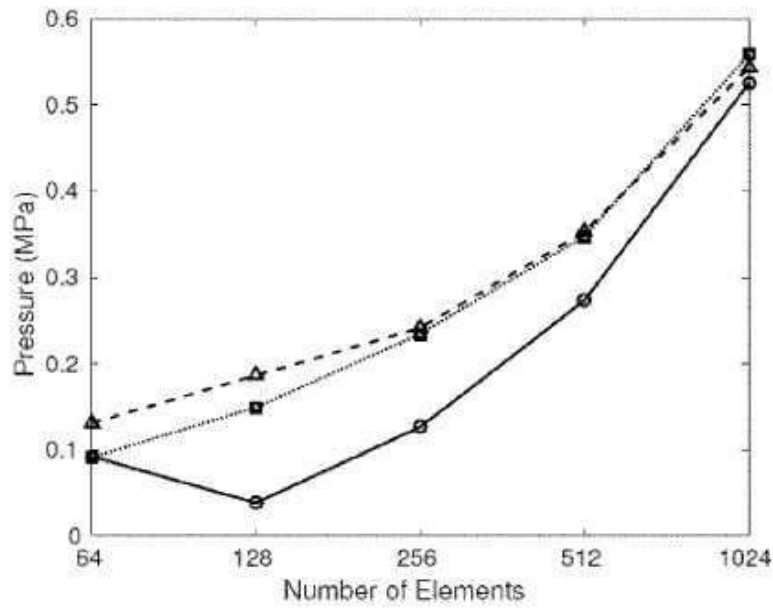


FIG. 6E

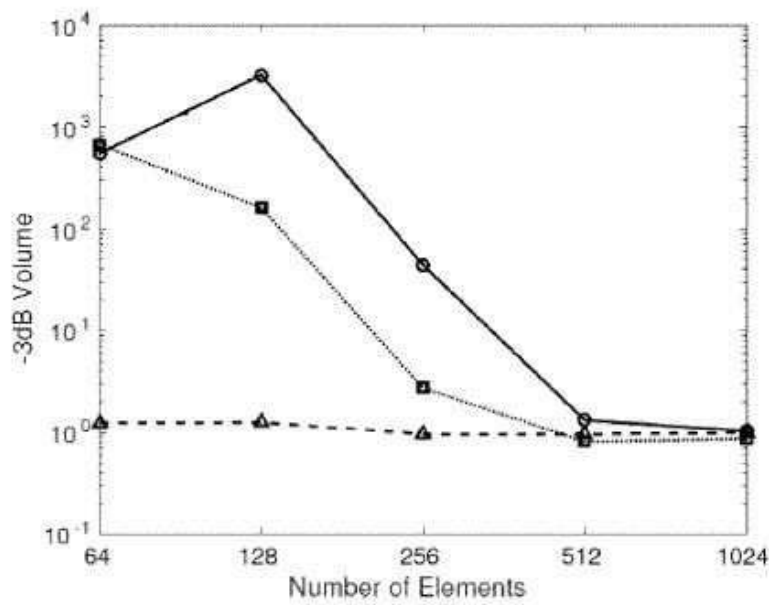
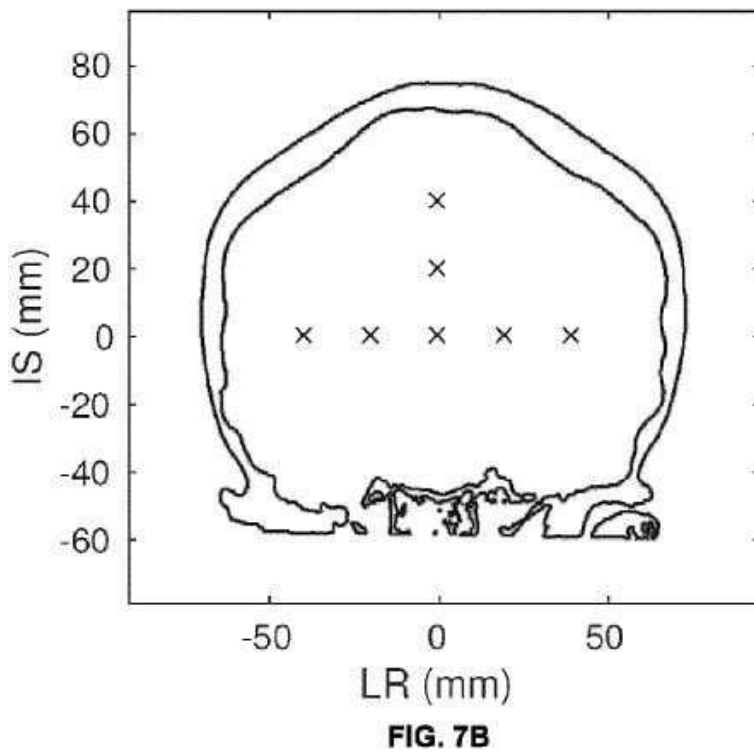
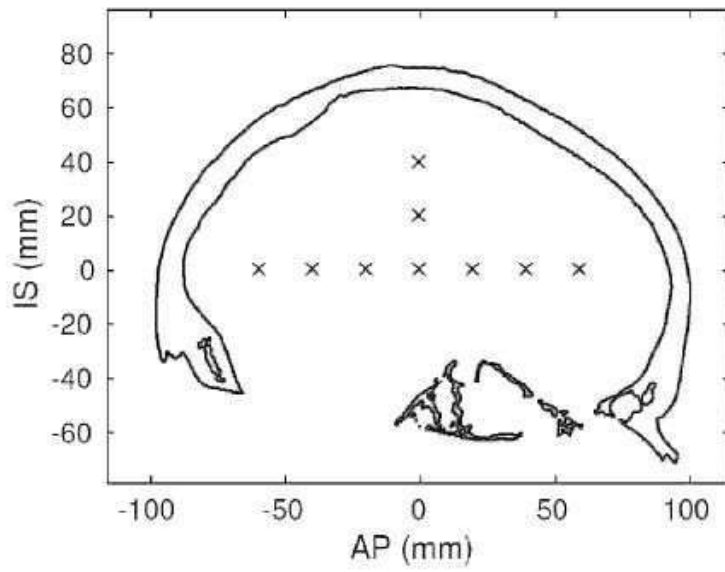


FIG. 6F

도면7



도면8



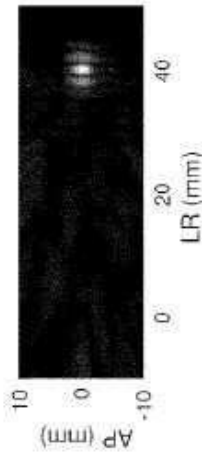
**FIG. 8A**



**FIG. 8B**



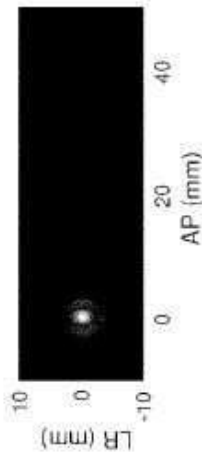
**FIG. 8C**



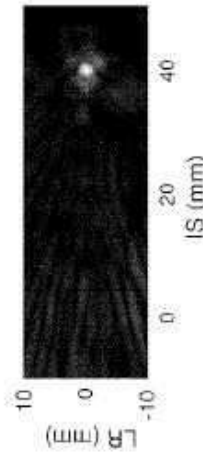
**FIG. 8D**



**FIG. 8E**



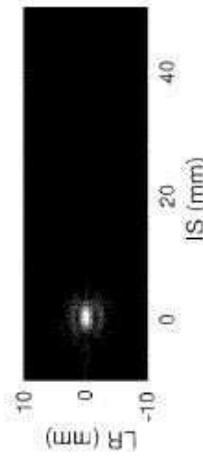
**FIG. 8F**



**FIG. 8G**



**FIG. 8H**



**FIG. 8I**

도면9

FIG. 9A

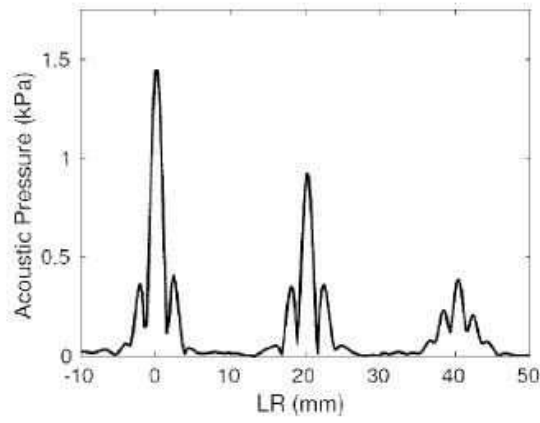


FIG. 9B

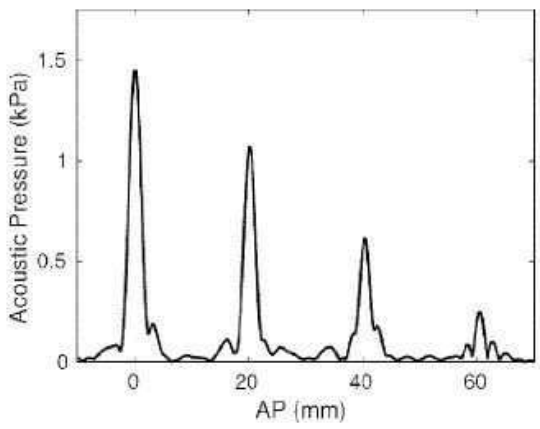
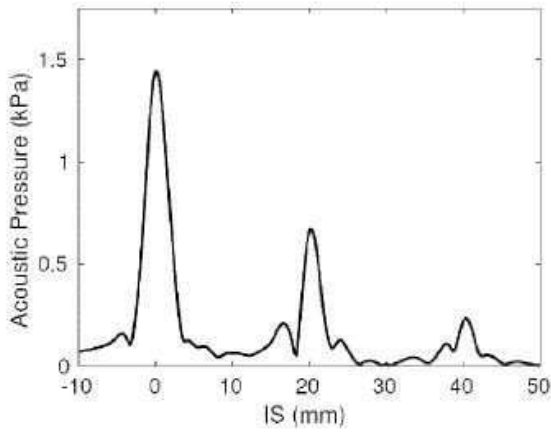


FIG. 9C



도면10

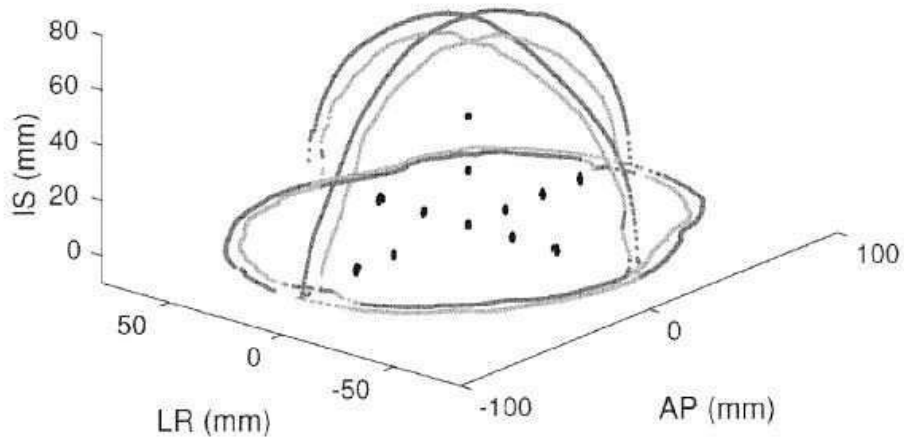


FIG. 10A

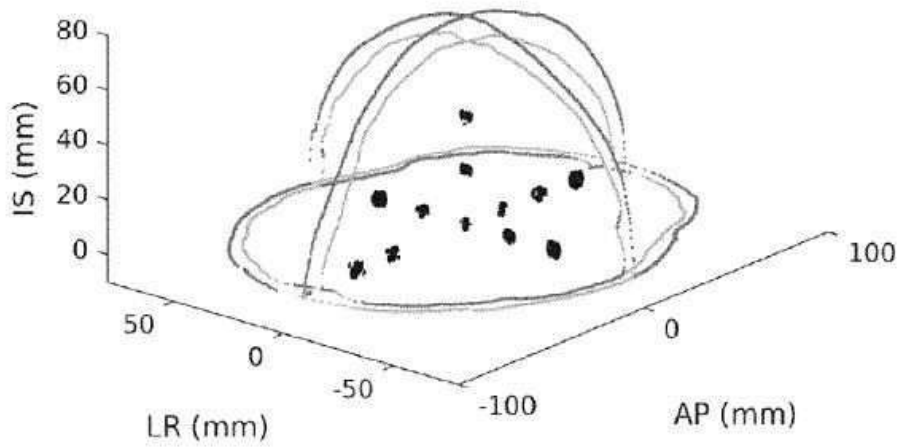


FIG. 10B

도면11

Elements	Focal Length (mm)	f-number
64	11	0.61
128	9	0.75
256	8	1.0
512	7	1.2

FIG. 11A

	Inner	Mid	Outer
Focal Length (mm)	16	13	12
f-Number	0.73	0.59	0.55
Peak Pressure (kPa)	130	131	118
-3dB Volume (cm <sup>3</sup> )	0.0229	0.0228	0.0170
-6dB Volume (cm <sup>3</sup> )	4.02	0.65	0.68

FIG. 11B

도면12abc

FIG. 12A

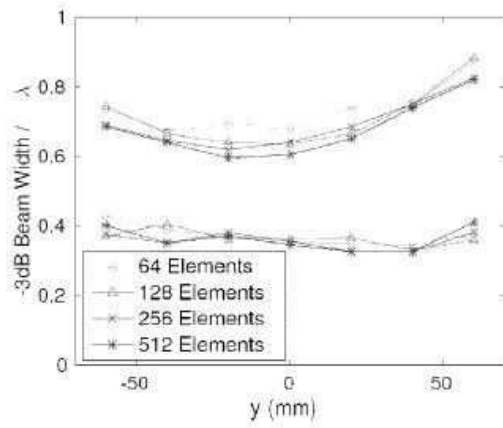


FIG. 12B

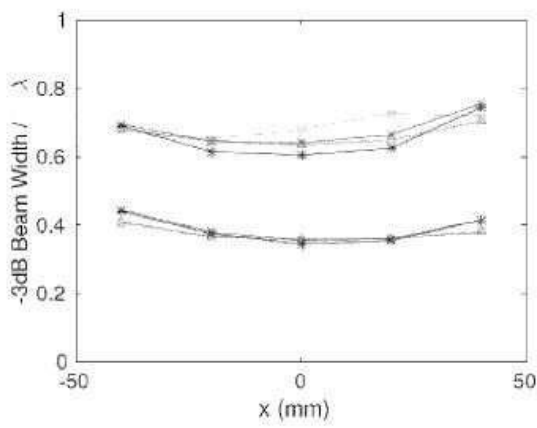
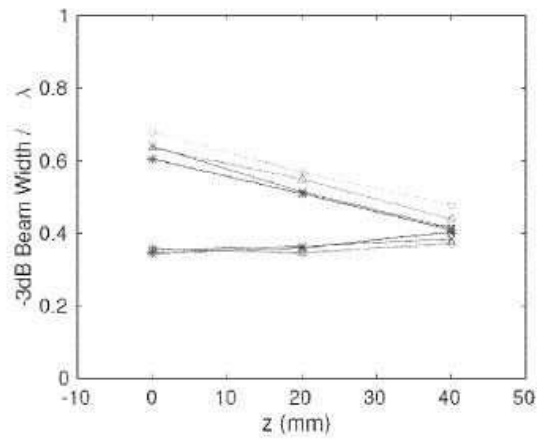


FIG. 12C



도면12def

FIG. 12D

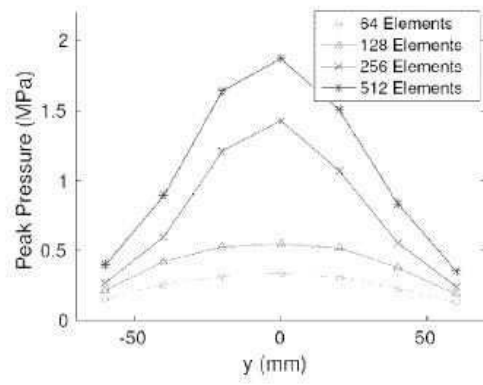


FIG. 12E

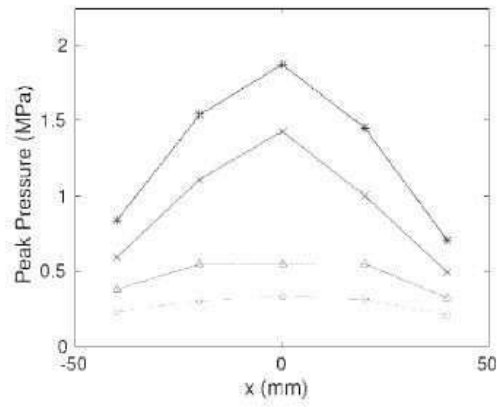
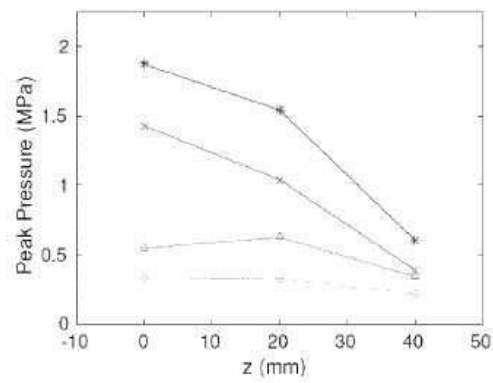


FIG. 12F



도면12ghi

FIG. 12G

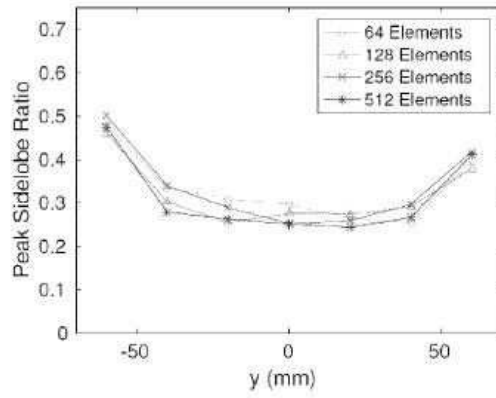


FIG. 12H

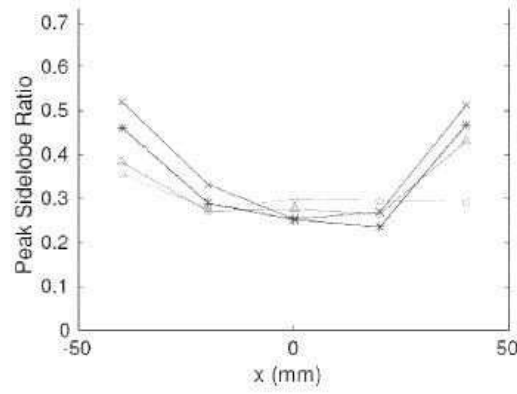
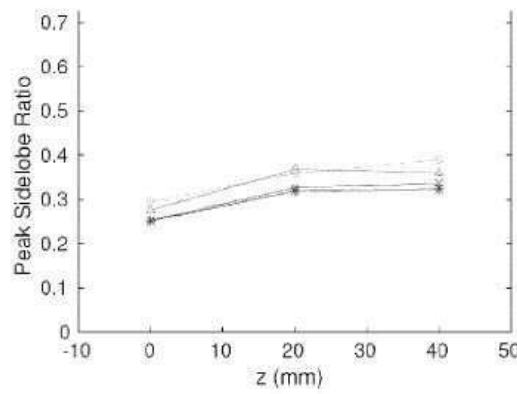


FIG. 12I



도면13

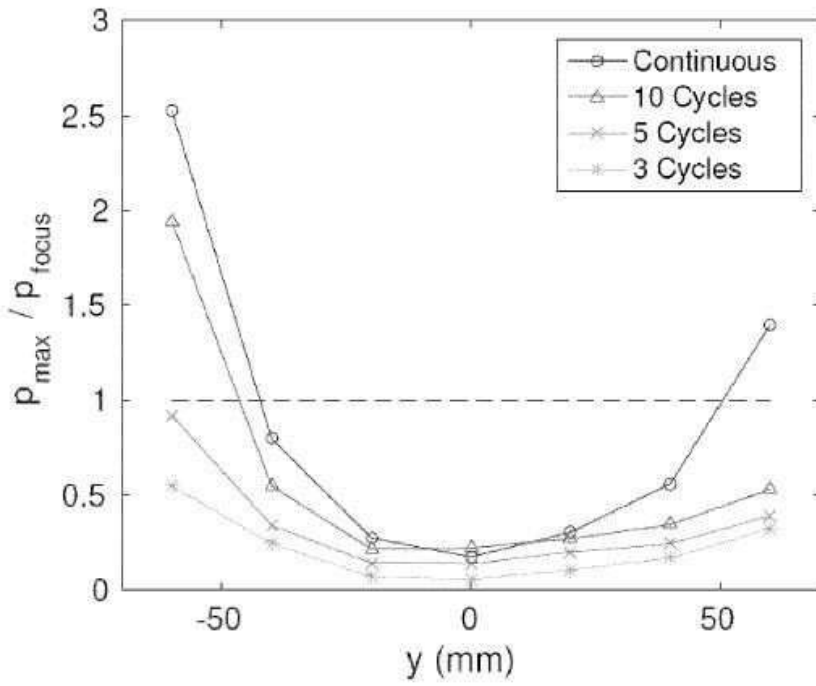


FIG. 13

도면14

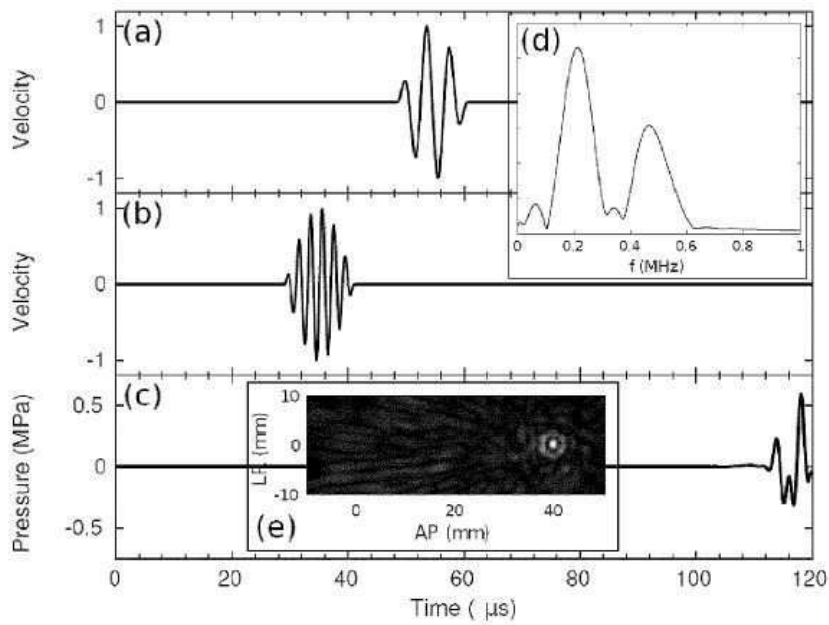


FIG. 14

도면15

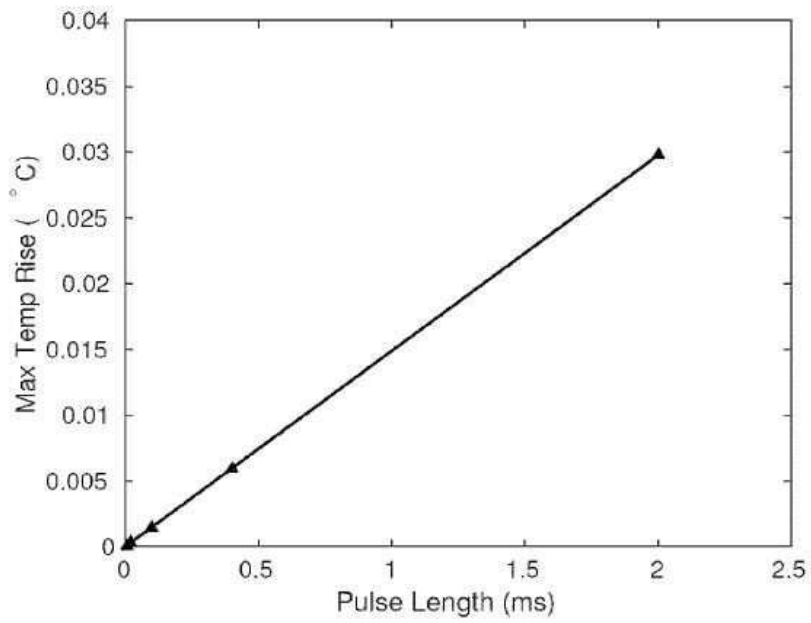


FIG. 15

도면16

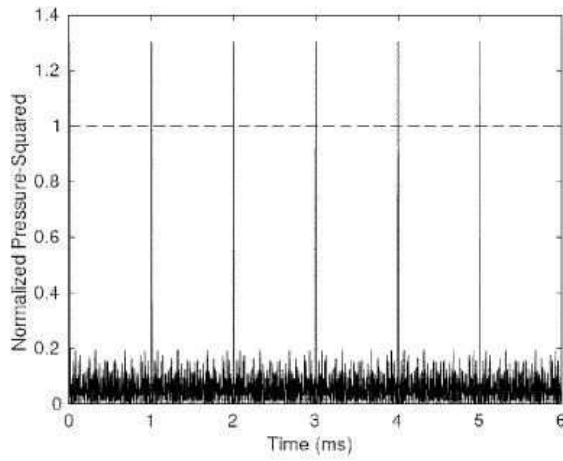


FIG. 16A

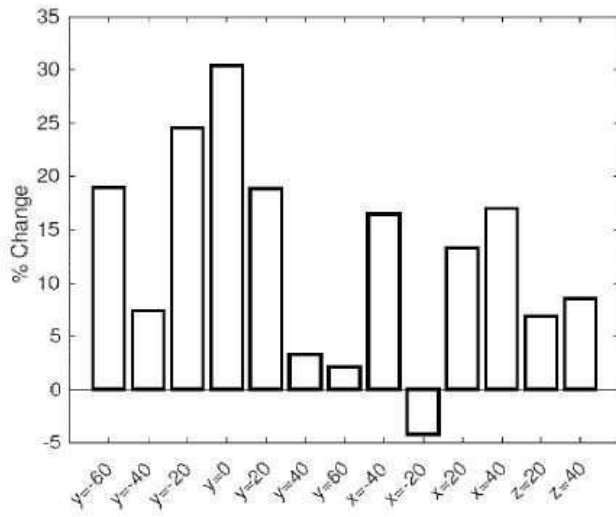


FIG. 16B

도면17

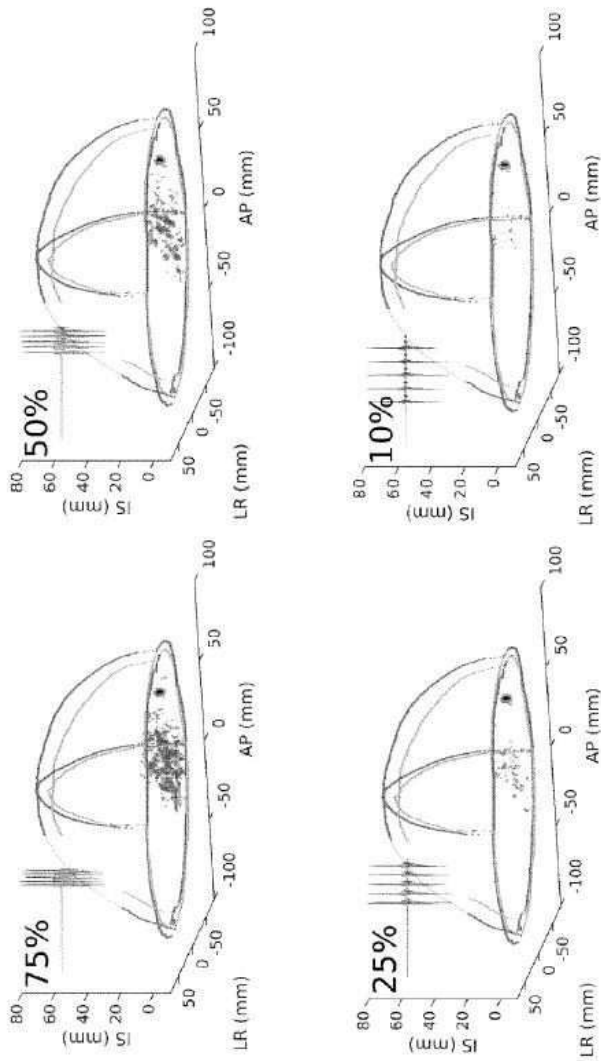


FIG. 17

专利名称(译)	经颅超声治疗和成像程序的系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">KR1020190097165A</a>	公开(公告)日	2019-08-20
申请号	KR1020197020590	申请日	2017-12-22
申请(专利权)人(译)	你布鲁克研究院		
发明人	히닌년, 클러보 휴즈, 알렉 딩, 루루 오라일리, 메간		
IPC分类号	A61N7/02 A61B8/00 A61B8/08 A61N7/00		
CPC分类号	A61N7/02 A61B34/10 A61B8/0808 A61B8/4209 A61B8/4477 A61B8/4494 A61B8/52 A61B90/50 A61N2007/0021 A61N2007/0052 A61N2007/0078 A61B8/5207 A61B8/54 A61B2034/108 A61B2090 /502 A61N7/00 A61N2007/0073 A61N2007/0095 A61N2007/027		
代理人(译)	신동호		
优先权	62/438283 2016-12-22 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

提供了一种用于使用经颅超声换能器阵列执行经颅诊断程序的系统和方法。阵列组件被定向成使得与其相关的远场区域被定位成使得它们在患者的大脑内在空间上彼此重叠。阵列组件可以大致垂直于头骨定向，从而可以将超声能量有效地耦合到大脑。控制阵列组件以产生超声脉冲，其中基于阵列组件和立体图像数据之间的对准来控制脉冲的定时，从而使超声能量集中在阵列组件的空间重叠远场中的目标处。经颅超声换能器阵列组件可以相对于颅骨定位和定向，使得每个超声束可以在颅骨内聚焦并围绕脑发散。

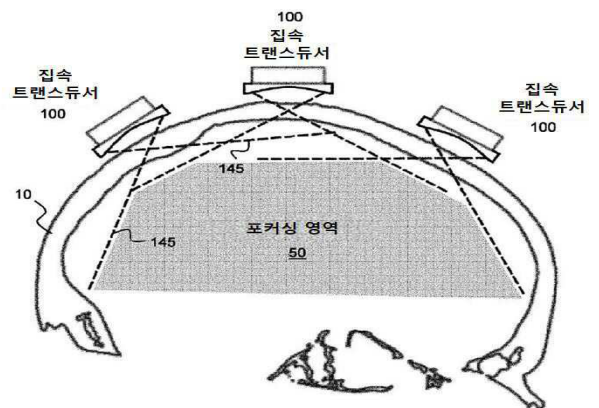


FIG. 1A