



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0055613
(43) 공개일자 2015년05월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61N 7/02 (2006.01) A61B 19/00 (2006.01)
 A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/055 (2006.01)
 A61B 6/00 (2006.01) A61B 6/03 (2006.01)
 A61B 8/08 (2006.01) A61N 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61N 7/02 (2013.01)
 A61B 19/26 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7000433
- (22) 출원일자(국제) 2013년06월07일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년01월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/044647
- (87) 국제공개번호 WO 2013/184993
 국제공개일자 2013년12월12일
- (30) 우선권주장
 201210190164.6 2012년06월08일 중국(CN)

- (71) 출원인
창공 유니버시티
 중화민국 타오웬, 웨이산, 원화 퍼스트로드, 259
디씨비-유에스에이 엘엘씨
 미국 델라웨어주 19801 뉴 캐슬 카운티 월밍턴 나
 인쓰 플로어 노쓰 오렌지 스트리트 1007
- (72) 발명자
류 하오리
 중화민국 타오웬, 웨이산, 원화 퍼스트로드, 259
차이 홍치에
 중화민국 타오웬, 웨이산, 원화 퍼스트로드, 259
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이정현

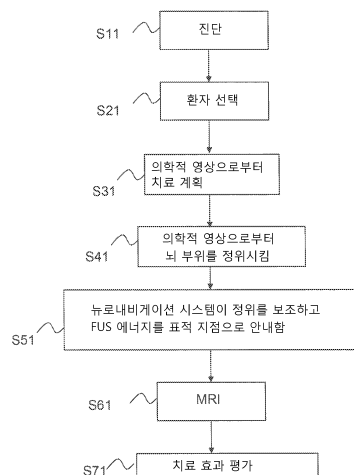
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템 및 이의 방법**

(57) 요약

본 발명은 집속 초음파 에너지를 표적 지점에 안내하기 위해서 이용되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템 및 이를 위한 방법을 개시하고 있다. 본 발명의 시스템은 집속 초음파 장치, 뉴로내비게이션 시스템 및 고정기를 포함한다. 개인의 관심 부위의 영상, 집속 초음파 장치의 초점, 및 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 제공된 추적점에 따라서, 뉴로내비게이션 시스템은 캘리브레이션 과정을 수행하고, 초점과 관심 부위의 영상 사이의 위치적 관계를 확인한다. 그에 의해서, 뉴로내비게이션 시스템은 초점을 인식하고 집속 초음파를 표적 지점에 안내할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/0042 (2013.01)
A61B 5/055 (2013.01)
A61B 5/4836 (2013.01)
A61B 5/4839 (2013.01)
A61B 6/032 (2013.01)
A61B 6/501 (2013.01)
A61B 8/0808 (2013.01)
A61B 2019/5236 (2013.01)
A61N 2007/0021 (2013.01)

(72) 발명자

쿠 위전

대만, 타오위엔 카운티, 구이산 타운쉽, 푸싱 디스트리트, 넘버5

웨이 코우첸

대만, 타오위엔 카운티, 구이산 타운쉽, 푸싱 디스트리트, 넘버5

명세서

청구범위

청구항 1

집속 초음파 에너지를 표적 지점에 안내하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템(neuronavigation-guided focused ultrasound system)으로서,

초점을 생성시키고 상기 에너지를 상기 표적 지점에 전달하는 집속 초음파 장치;

상기 집속 초음파 장치와 전기적으로 연결되고 캘리브레이션 유닛(calibration unit)을 포함하는 뉴로내비게이션 시스템(neuronavigation system)으로서, 상기 캘리브레이션 유닛이 상기 초점과 개인의 관심 부위의 영상 사이의 위치적 관계를 확인하고, 좌표에 대한 캘리브레이션 과정을 수행하고, 상기 뉴로내비게이션 시스템이 상기 초점을 인식하고 상기 표적 부위를 한정할 수 있게 하는 뉴로내비게이션 시스템; 및

상기 개인의 상기 관심 부위를 고정하는 고정기를 포함하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 집속 초음파 장치가

초음파 신호를 생성시키는 신호 발생장치;

상기 신호 발생장치와 전기적으로 연결되어 있고 상기 초음파 신호를 상기 집속 초음파 내로 증폭시키는 신호 증폭기; 및

상기 신호 증폭기와 전기적으로 연결되어 상기 표적 지점에 상기 집속 초음파를 전달하는 초음파 변환기를 추가로 포함하고,

상기 집속 초음파의 중심 주파수가 상기 초음파 변환기와 공진하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 집속 초음파 장치가 상기 초음파 변환기와 전기적으로 연결되고 상기 집속 초음파의 파워를 측정하는 파워 미터(power meter)를 추가로 포함하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 초음파 신호가 사인 곡선형 신호인 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 캘리브레이션 유닛이 첫 번째 추적점 및 두 번째 추적점을 제공하고, 상기 첫 번째 추적점이 고정된 기준 좌표를 제공하고 상기 개인의 상기 관심 부위에 대한 상대적인 위치가 불변성인 위치에 배열되고, 상기 두 번째 추적점이 상기 집속 초음파 장치의 초음파 변환기 상에 배열되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 뉴로내비게이션 시스템이 상기 개인의 상기 관심 부위의 영상을 기록하는 컴퓨터 유닛을 포함하고, 상기 컴퓨터 유닛이 상기 개인의 상기 관심 부위의 상기 영상, 상기 집속 초음파 장치의 상기 초점, 상기 첫 번째 추적점 및 상기 두 번째 추적점에 따라서 상기 캘리브레이션 과정을 수행하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파

시스템.

청구항 7

제 1항에 있어서,

더미(dummy) 및 캘리브레이션 추적인자(calibration tracker)를 추가로 포함하고, 상기 더미가 상기 캘리브레이션 추적인자를 보조하여 상기 집속 초음파 장치의 상기 초점의 공간적 위치를 찾아내기 위해서 사용되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 더미가 상기 집속 초음파 장치의 초음파 변환기 상에 배열되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 고정기가 슬라이딩 트랙(sliding track) 및 고정 트랙을 포함하고, 상기 집속 초음파 장치의 초음파 변환기가 상기 슬라이딩 트랙 상에 배열되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 고정기가 고정 장치를 추가로 포함하고, 상기 고정 장치가 상기 개인에 의해서 착용되고 상기 개인의 상기 관심 부위의 상기 영상을 검색하는데 있어서 상기 개인의 상기 관심 부위를 고정시키는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 고정 장치가 열가소성 성형체인 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 12

제 5항에 있어서,

상기 고정기가 슬라이딩 트랙 및 고정 트랙을 추가로 포함하고, 상기 첫 번째 추적점이 상기 고정 트랙 상에 배열되고, 상기 두 번째 추적점이 상기 슬라이딩 트랙 상에 배열되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 13

제 1항에 있어서,

상기 집속 초음파가 소작술에, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 자극함에, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 조절함에, 혈관 투과성을 향상시키기에, 혈전을 용해시키기에, 및 약물 또는 치료 물질을 뇌 내로 국소 전달함에 적용되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 14

제 1항에 있어서,

상기 집속 초음파가 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키도록 적용되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 15

제 1항에 있어서,

상기 집속 초음파 장치가 다중-점 집속 초음파 장치(multi-point focused ultrasound device)인 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 16

제 1항에 있어서,

상기 개인의 상기 관심 부위의 상기 영상이 MRI (자기공명영상) 기술 또는 CT(컴퓨터 단층 촬영) 기술에 의해서 얻어진 영상인 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 17

제 1항에 있어서,

상기 표적 지점이 상기 뉴로내비게이션 시스템이 도달할 수 있는 부위에 있는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 18

제 17항에 있어서,

상기 표적 지점이 중추신경계의 조직에 있는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 19

제 18항에 있어서,

상기 표적 지점이 뇌 조직, 척수 조직, 또는 경질 조직에 의해서 감싸인 조직에 있는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템.

청구항 20

집속 초음파를 안내하여 표적 지점에 집중시키는, 에너지를 전달하기 위한 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내되는 집속 초음파 에너지 전달 방법으로서,

집속 초음파 장치, 뉴로내비게이션 시스템 및 고정기를 포함하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템을 제공하는데, 상기 집속 초음파 장치가 상기 에너지를 생성시키고, 상기 뉴로내비게이션 시스템이 상기 에너지를 상기 표적 지점에 안내하고, 상기 고정기가 개인의 관심 부위를 고정하게 하여, 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템을 제공하는 단계;

상기 개인의 상기 관심 부위의 영상을 검색하는 단계;

공간적 위치에 자리하는 상기 집속 초음파의 초점을 제공하는 단계;

상기 초점과 상기 개인의 상기 관심 부위의 영상 사이의 위치적 관계를 확인하는 단계;

상기 공간적 위치의 좌표와 상기 개인의 상기 관심 부위의 상기 영상을 캘리브레이팅하여 뉴로내비게이션 시스템이 상기 초점을 인식할 수 있게 하는 단계;

상기 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 상기 초점을 상기 표적 지점에 안내하는 단계; 및

상기 집속 초음파 장치에 의해서 상기 에너지를 상기 표적 지점에 전달하는 단계를 포함하는 집속 초음파 에너지 전달 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서,

"상기 초점과 상기 개인의 상기 관심 부위의 상기 영상 사이의 위치적 관계를 확인하는" 상기 단계가 더미를 사용하여 상기 초점의 위치를 찾아냄을 포함하는 집속 초음파 에너지 전달 방법.

청구항 22

제 20항에 있어서,

상기 집속 초음파 에너지가 소작술에, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 자극함에, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 조절함에, 혈관 투과성을 향상시킴에, 혈전을 용해시킴에, 약물을 국소 전달함에 적용되는 집속 초음파 에너지

전달 방법.

청구항 23

제 20항에 있어서,

상기 집속 초음파가 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시킴에 적용되는 집속 초음파 에너지 전달 방법.

청구항 24

제 20항에 있어서,

서브하모닉 또는 울트라하모닉 성분(subharmonic or ultraharmonic)이 초음파 에코를 수반하는 때에 상기 집속 초음파 에너지의 출력을 중단시키는 단계를 추가로 포함하는 집속 초음파 에너지 전달 방법.

청구항 25

제 20항에 있어서,

상기 개인의 상기 관심 부위의 상기 영상이 MRI(자기공명영상) 기술 또는 CT(컴퓨터 단층 촬영) 기술에 의해서 얻어진 영상인 집속 초음파 에너지 전달 방법.

청구항 26

제 20항에 있어서,

상기 표적 지점이 중추신경계의 조직에 있는 집속 초음파 에너지 전달 방법.

청구항 27

제 26항에 있어서,

상기 표적 지점이 뇌 조직, 척수 조직, 또는 경질 조직에 의해서 감싸인 조직에 있는 집속 초음파 에너지 전달 방법.

청구항 28

제 26항에 있어서,

상기 집속 초음파 장치가 다중-점 집속 초음파 장치인 집속 초음파 에너지 전달 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 집속 초음파 시스템, 특히, 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템 및 이를 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 집속 초음파(Focused ultrasound, FUS)는 인간 조직에 대해 고도로 침투성이고, 쌀알만큼 작은 부위에 대부분의 초음파 에너지를 집중시키면서 인체 내에 깊게 도달할 수 있다. 집속 초음파의 현재의 임상적 적용은 조직 또는 종양 소작술, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 자극함, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 조절함, 혈관 투과성을 향상시킴, 혈전(thrombi)을 용해시킴, 약물을 국소적으로 전달함, 혈관 장벽을 파괴함을 포함한다. 집속 초음파의 대부분의 에너지는 초점에 집중된다. 이는 경로를 따라서 조직을 손상시키지 않으면서 집속 초음파가 깊은 국소 조직을 비침습적으로 파괴하게 한다. 상기 언급된 적용에 추가로, 집속 초음파는 또한 많은 임상 의학 분야, 예컨대, 국소 또는 깊은 자리의 세포를 자극하고, 혈관의 투과성을 증가시키고, 혈전을 용해시키고, 약물을 국소적으로 전달함에 적용될 수 있다.

[0003] 집속 초음파의 적용에서 직면하는 특정의 어려움은 초음파 에너지를 표적에 용이하고 정확하게 안내하기 위한 정밀한 내비게이션 장치의 부재이다.

[0004] 현재, 집속 초음파는 MRI(자기공명영상, Magnetic Resonance Imaging)에 의해서 안내되며, 이는 물 분자의 초음파-유도된 진동의 열을 검출하여 초점을 정위시키고, 그리하여, 그러한 초점이 표적 부위에 안내될 수 있다. 이러한 기술은 열 치료요법 중에 실시간 모니터링을 제공할 수 있다. 그러나, 이러한 기술은 MRI 시스템과의 모든 집속 초음파 장치의 통합을 필요로 하고 이들을 MRI 시스템 내에 매립하는 것을 필요로 한다. 현재의 MRI-기반 집속 초음파 안내 시스템은 비싸고 설계하기가 어려운데, 그 이유는 그러한 시스템이 고급 MRI 제작 기술 및 상응하는 FUS MR-상용성 설계를 필요로 한다.

[0005] 상기 언급된 바와 같이, MRI는 열 치료요법 동안에 실시간 모니터링을 제공할 수 있다. 그러나, MRI는 집속 초음파가 뇌에 대한 혈액 투과성(blood-to-brain permeability)을 국소적으로 향상시키기 위해서 사용되는 때에는 실시간 모니터링을 제공할 수 없다. 그 대신에, 시술자는 조영제를 한번 더 환자에게 주입해야 하고, 집속 초음파에 의한 치료 후에 뇌에 대한 혈액 투과성이 향상되는지를 검사하기 위해서 MRI 스캐닝을 다시 수행해야 하며, 이는 MRI-기반 기술을 사용하기에 매우 복잡하게 한다. 지금까지는 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키기 위한 집속 초음파의 적용을 위한 임상적으로 이용 가능한 안내 시스템이 없다. 게다가, 실시간 피드백 제어가 현재의 MRI-기반 집속 초음파 기술에서는 실현될 것 같지 않다.

[0006] 추가로, 환자에 대한 반복된 약물 전달을 필요로 하는 치료요법, 예컨대, 암 환자를 위한 다중 화학치료 요법의 경우에, 약물 전달을 위한 집속 초음파 처리의 각각의 반복 사이클에 대해서 MRI 스캐닝이 필요하며, 이는 상당한 시간 및 의학적 자원을 소비한다.

[0007] 따라서, 본 분야에서의 전문가들은 환자의 표적 부위에 집속 초음파를 효과적으로 집중시킬 수 있는 새로운 안내-정위 기술(guiding-positioning technology)을 개발하는 것을 간절히 바라고 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 일차 목적은, 뉴로내비게이션 시스템을 이용하여 집속 초음파를 안내하는 신규 및 실질적인 시스템 및 그를 위한 방법을 나타내는, 집속 초음파 전달 시스템 및 에너지를 전달하기 위한 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내되는 방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은, 뉴로내비게이션 시스템을 이용하여 초음파를 표적 부위에 정밀하게 전달하고 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키기 위해서 적용할 수 있는, 집속 초음파 전달 시스템 및 에너지를 전달하기 위한 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내되는 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 추가의 목적은 집속 초음파 전달 시스템 및 에너지를 전달하기 위한 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내되는 방법을 제공하는 것이며, 여기서, 집속 초음파 장치는, 적용의 유연성을 증가시키고 제작 비용을 감소시키도록, MRI 시스템과 통합되지 않을 뿐만 아니라, MRI 챔버에서 작동되지도 않는다.

[0011] 상기 기재된 목적을 달성하기 위해서, 본 발명은 집속 초음파 에너지를 표적 점으로 안내하고 집속 초음파 장치, 뉴로내비게이션 시스템, 및 고정기(fixture)를 포함하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템(neuronavigation-guided focused ultrasound system)을 제안하고 있다. 집속 초음파 장치는 초음파를 초점에 집중시킬 수 있다. 뉴로내비게이션 시스템은 집속 초음파 장치와 전기적으로 연결되어 있고, 초점과 개인의 관심 부위 사이의 위치적 관계를 확인하기 위해서 사용되는 캘리브레이션 유닛(calibration unit)을 포함하고, 좌표를 캘리브레이팅하고, 초점을 인식한다. 고정기는 개인의 관심 부위를 고정시키기 위해서 사용된다.

[0012] 한 가지 구체적인 실시예로, 집속 초음파 장치에 의해서 생성된 에너지는 소작술에, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 자극함에, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 조절함에, 혈관 투과성을 향상시킴에, 혈전(thrombi)을 용해시킴에, 약물을 국소적으로 전달함에, 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시킴에 적용될 수 있다.

[0013] 본 발명은, 중추신경계(예컨대, 뇌 및 척수)의 조직 및 경질 조직에 의해서 둘러싸인 조직을 포함한, 뉴로내비게이션 시스템이 도달할 수 있는 부위에 적용된다.

[0014] 본 발명은 또한,

[0015] (1) 집속 초음파 장치, 뉴로내비게이션 시스템 및 고정기를 포함하는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템을 제공하는 단계;

[0016] (2) 개인의 관심 부위의 영상을 얻는 단계;

[0017] (3) 공간 좌표 시스템에 집속된 에너지의 초점을 제공하는 단계;

- [0018] (4) 관심 부위와 초점 사이의 위치적 관계를 확인하는 단계;
- [0019] (5) 초점과 관심 부위의 좌표를 캘리브레이팅하여 뉴로내비게이션 시스템이 초점을 인식할 수 있게 하는 단계;
- [0020] (6) 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 초점을 표적 지점에 안내하는 단계; 및
- [0021] (7) 집속 초음파 장치에 의해서 에너지를 표적 지점에 전달하는 단계를 포함하여, 집속 초음파를 안내하여 표적 지점에 집중시키는, 에너지를 전달하기 위한 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내되는 집속 초음파 전달 방법을 제안하고 있다.
- [0022] 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예로, 상기 방법은 치료 효과를 실시간 모니터링하기 위해서 에코 신호 변화를 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0023] 본 발명의 목적, 기술적 내용, 특징 및 달성을 예시하기 위해서 첨부된 도면과 결부되어 구체적인 실시예들이 이하 상세히 기재된다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 본 발명의 구체적인 실시예에 따라서 뉴로내비게이션 안내 집속 초음파 시스템에 의해서 실행되는 집속 초음파 치료의 흐름도이다.
- 도 2는 본 발명의 구체적인 실시예에 따라서 집속 초음파의 에너지 전달을 안내하기 위한 뉴로내비게이션 시스템을 사용하는 흐름도이다.
- 도 3은 본 발명의 구체적인 실시예에 따라서 뉴로내비게이션 안내 집속 초음파 에너지 전달 시스템의 구성을 개략적으로 나타내는 블록도이다.
- 도 4a 내지 도 4d는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 집속 초음파 처리 전에 머리를 고정하기 위한 장치 및 과정을 개략적으로 나타내고 있다.
- 도 5a 및 도 5b는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 뉴로내비게이션 시스템이 추적점(P1)과 초점(0) 사이의 연결을 어떻게 인식하는지를 개략적으로 나타내고 있다.
- 도 5c 및 도 5d는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 캘리브레이션 과정 중의 집속 초음파 장치, 추적점(P1) 및 (P2), 더미(dummy) 및 기준점을 개략적으로 나타내고 있다.
- 도 5e 및 도 5f는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 캘리브레이션 과정 후에 물 주머니가 초음파 변환기에 결합되고 초음파 변환기가 슬라이딩 트랙(sliding track)에 장착됨을 개략적으로 나타내고 있다.
- 도 6은 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 캘리브레이션 과정(calibration process)의 흐름도를 나타내고 있다.
- 도 7은 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 동물의 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키기 위해서 뉴로내비게이션 시스템을 사용하여 집속 초음파를 안내하는 실험의 결과를 평가하기 위한 MRI의 결과를 나타내고 있다.
- 도 8a 및 도 8b는 집속 초음파 처리 후의 도 7에 따른 국소 뇌 부위에서의 조영제 분자 농도 변화 분석 및 MR스핀-격자 이완률(R1) 분석을 각각 나타내고 있다.
- 도 9a 및 도 9b는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 동물의 혈액-뇌 장벽을 개방시키기 위해서 뉴로내비게이션 시스템을 사용하여 다중-점 집속 초음파 치료를 안내하는 실험의 결과를 도시하고 있다.
- 도 10은 집속 초음파(FUS)의 초점들의 수와, 초점과 FUS가 실제 작용하는 지점 사이의 거리의 관계를 도시하고 있다.
- 도 11a 내지 도 11d는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 공간적 FUS 에너지 분포를 한정하기 위한 다중-점 FUS 정위기(multi-point FUS positioner)를 개략적으로 나타내고 있다.
- 도 12a 및 도 12b는 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내된 집속 초음파 에너지가 고정 트랙(fixation track)에 의해서 수동으로 조작되거나 보조됨을 개략적으로 나타내고 있다.
- 도 12c 및 도 12d는 집속 초음파 변환기가 구형으로 집중된 단일 성분 또는 다중-성분 집속 초음파 상 어레이

(multi-element focused ultrasound phased array)임을 나타내고 있다.

도 13a 및 도 13b는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 표적 위치에서의 집속 초음파의 사용 전의 초음파 에코 신호 및 상응하는 스펙트럼을 나타내고 있다.

도 13c 및 도 13d는 전형적인 초음파 에코 및 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키도록 FUS를 사용하는데 있어서 향상된 서브하모닉/울트라하모닉(subharmonic/ultraharmonic) 성분들을 함유하는 대응 스펙트럼을 나타내고 있다.

도 14는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 대뇌 조직 부위를 덩도록 약물 전달을 실행하기 위해서 다중-점 FUS를 사용하는 실시간 제어 순서의 흐름도를 나타내고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명은 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템으로서 유형의 수술 기구를 안내하는 뉴로내비게이션 시스템이 무형의 집속 초음파 에너지를 안내하고 신규 및 실제 수술 시스템을 실행하도록 조정되는 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템을 개시하고 있다.

[0026] 본 발명은 MRI 시스템과의 집속 초음파 장치의 통합을 필요로 함이 없으며, 그 대신에, 기존의 뉴로내비게이션 시스템과 집속 초음파 장치를 조합하여 수술 시스템의 유연성을 개선시킴을 실현하고 있다. 본 발명이 MRI 챔버 내부에서 집속 초음파 치료를 수행하는 것을 필요로 하지 않음에 따라서, 치료 과정이 단순화된다.

[0027] 이하에서는, 본 발명이 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키도록 뉴로내비게이션 시스템을 사용하여 환자의 뇌의 표적 부위에 집속 초음파 에너지를 안내하는 구체적인 실시예에 의해서 예시된다. 그러나, 본 발명은 그러한 구체적인 실시예로 제한되지 않는다. 본 발명은, 중추신경계(예컨대, 뇌 및 척수)의 조직 및 경질 조직에 의해서 둘러싸인 조직을 포함한, 뉴로내비게이션 시스템이 도달할 수 있는 어떠한 부위에 적용될 수 있다.

[0028] 도 1을 참조하면, 뇌의 집속 초음파 치료가 종래 기술과 본 발명 사이의 차이를 설명하기 위해서 사용되고 있다. 통상의 MRI-안내 집속 초음파 치료는 단계(S11) 내지 단계(S41) 및 단계(S61) 내지 단계(S71)를 포함한다. 단계(S11)에서, 일부 환자는 뇌 질환을 지니는 것으로 진단된다. 단계(S21)에서, 집속 초음파로 치료되기에 적합한 환자가 선택된다. 단계(S31)에서, 선택된 환자를 위한 치료 과정이 계획된다. 단계(S41)에서, MRI가 환자의 뇌 내의 부위를 정위시키기 위해서 사용되며, 집속 초음파 치료가 그 부위에 대해서 수행된다. 단계(S61)에서, MRI가 집속 초음파 치료의 효과를 입증하기 위해서 다시 사용된다. 단계(S71)에서, 치료 효과가 추적된다. 일부의 경우에, 예컨대, 뇌암에 대한 화학요법의 경우에, 환자는 각각의 약물 투여 후에 다시 한번 상기 언급된 단계들을 격을 수 있다. 따라서, 집속 초음파 치료의 다중 사이클이 요구된다.

[0029] 본 발명은 단계(S11) 내지 단계(S51) 및 단계(S71)를 포함한다. 통상의 기술과는 달리, 단계(S41)에서, 본 발명은 MRI, CT(컴퓨터 단층 촬영) 또는 집속 초음파에 의해서 치료되어야 하는 환자의 뇌내의 일정 부위를 정위시키기 위한 그 밖의 방법을 이용할 수 있다. 단계(S51)에서, 본 발명은 뉴로내비게이션 시스템을 사용하여 집속 초음파를 치료하고자 하는 표적 지점으로 안내한다. 단계(S51)에서, 본 발명은 집속 초음파 치료의 효과를 실시간으로 평가하고 피드백 제어를 즉각적으로 수행할 수 있다. 집속 초음파 치료의 다중 사이클이 요구되는 경우에, 본 발명은 매 사이클마다 MRI가 수행되는 것을 필요로 하지 않으며, 이전에 얻은 뇌 영상과 각 사이클에서 집속 초음파를 안내하기 위한 뉴로내비게이션 시스템을 사용한다. 집속 초음파 치료 후에, 의사는 MRI를 사용하여 집속 초음파 치료의 효과를 확인한다. 단계(S71)에서, 의사는 치료의 효과를 추적한다.

[0030] 통상의 기술은 집속 초음파 장치를 MRI 시스템과 통합시킴을 필요로 한다. 추가로, 통상의 기술은 MRI 챔버 내부에서의 단계(S41) 내지 단계(S61)의 수행을 필요로 한다. 또한, 집속 초음파 치료의 다중 사이클을 필요로 하는 치료의 경우에, MRI가 통상의 기술로 각 사이클마다 수행되어야 하며, 이는 매우 복잡하고 의료 자원 면에서 비용이 드는 일이다. 반면, 본 발명은 집속 초음파 장치를 MRI 시스템과 통합시키지도 않을 뿐만 아니라 MRI 챔버 내부에서 단계(S51)를 수행하지도 않는다. 집속 초음파 치료의 다중 사이클을 필요로 하는 치료의 경우에, 환자의 관심 부위에 대한 이전에 얻은 영상이 본 발명에서는 각 사이클마다 표적 지점을 정위시키고 집속 초음파를 안내하기 위한 뉴로내비게이션 시스템을 위해서 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 복잡한 의료 장치 설계 및 작동에 대한 요구를 없애고 있다. 상기 설명으로부터, 본 발명이 통상의 기술과는 차별됨이 자명하다.

[0031] 본 발명에서 환자의 관심 부위에 대한 영상의 공급원이 MRI로 제한되지 않으며, 대안적으로 또 다른 의학적 영상 기술, 예컨대, CT로부터의 영상일 수 있음을 주지해야 한다. 관심 부위에 대한 영상이 MRI로부터 근원되는 구체적인 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.

- [0032] 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 전달 방법의 흐름도를 나타내는 도 2를 참조하면, 본 발명의 방법은 환자의 조직내의 표적 지점에 집중되도록 집속 초음파를 안내하기 위한 것이고 단계(S202), 단계(S204), 단계(S206) 및 단계(S208)를 포함한다.
- [0033] 도 3은 본 발명의 구체적인 실시예에 따라서 뉴로내비게이션-안내 집속 초음파 시스템의 구성을 나타내는 블록도이다. 도 4a 내지 도 4d는 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 캘리브레이션되는 초음파 변환기가 초음파 에너지를 전달하기 위한 트랙에 장착됨을 개략적으로 나타내는 도면이다.
- [0034] 본 발명을 뇌에 대한 집속 초음파 치료에 적용시키는 구체적인 실시예를 이하 기재한다. 집속 초음파 치료 전에, 고정 장치가 환자의 머리의 위치를 고정하기 위해서 사용된다. 일반적으로는, 관심 부위를 고정하기 위한 고정 장치를 사용하는 것이 집속 초음파 치료에 충분하다. 도 4a 및 도 4b에 도시된 바와 같이, 고정 장치(306)는 환자(40)와 접촉하도록 열 성형된 열가소성 성형체일 수 있다. 고정 장치(306)는 환자(40)에 반복적으로 장착되고 그로부터 해체될 수 있다. 환자(40)는 고정 장치(306)를 착용한 상태로 영상 스캐닝 룸(image scanning room)에서 스캐닝된다.
- [0035] 도 4c에 도시된 바와 같이, 고정 트랙(fixed track, 304)이 고정 장치(306)와 맞물려 있다. 환자(40)가 집속 초음파 치료의 다중 사이클을 필요로 하는 경우에, 의사는 환자(40)를 반복적으로 스캐닝할 필요가 없다. 의사는 첫 번째 스캐닝에서 얻은 영상 정보를 직접적으로 사용하여 환자(40)가 전용 고정 장치(306)를 착용하게 하여 동시에 관심부위를 고정할 수 있다.
- [0036] 도 5a 내지 도 5f는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 캘리브레이션 과정을 개략적으로 나타내는 도면이다. 작동 시스템 및 이의 방법이 도 2 내지 도 4 및 도 5a 내지 도 5f에서 이하 상세히 기재되어 있다.
- [0037] 단계(S202)에서, 정위틀(stereotactic frame)과 유사할 수 있는 고정기(30)가 제공된다. 고정기(30)는 환자(40)의 머리를 고정하기 위해서 사용되며(도 4a 내지 도 4c에 도시된 바와 같음), 슬라이딩 트랙(302), 고정 트랙(304) 및 고정 장치(306)를 포함한다.
- [0038] 단계(S204)에서, 환자(40)의 앞서 얻은 뇌 영상(도 1의 단계(S41)를 참조)이 검색된다. 단계(S206)에서, 뉴로내비게이션 시스템(20)이 초음파 에너지를 표적 지점에 집중시키도록 집속 초음파 장치(10)를 안내하기 위해서 제공된다.
- [0039] 뉴로내비게이션 시스템(20)은 둘 이상의 추적점(P1 및 P2)을 제공하는 캘리브레이션 유닛을 포함한다. 추적점(P1)은 고정된 참조 좌표를 제공하고, 정상적으로는 상대적인 위치가 관심 부위에 대해서 변화되지 않는 자리에 배열된다. 추적점(P1)이 고정기(30)의 고정된 트랙(304)상에 배열되는 것이 바람직하다. 집속 초음파 장치(10)의 초음파 변환기(106)는 고정기(30)의 슬라이딩 트랙(302) 상에 배열된다. 뉴로내비게이션 시스템(20)의 또 다른 추적점(P2)은 집속 초음파 장치(10)의 초음파 변환기(106) 상에 배열된다. 본 발명은 추적점(P1 및 P2), 단계(S204)에서 얻은 환자의 뇌 영상 및 집속 초음파 장치(10)의 초점(0)에 따라서 표적 지점의 위치를 한정하도록 캘리브레이션 과정을 수행한다.
- [0040] 단계(S208)에서, 집속 초음파 장치(10)는 에너지를 한정된 표적 지점에 전달하여 표적 지점에서의 국소 조직의 뇌에 대한 혈액 투과성을 증가시킨다.
- [0041] 한 가지 구체적인 실시예에 대한 도 3을 참조하면, 집속 초음파 장치(10)는 뉴로내비게이션 시스템(20)과 전기적으로 연결되어 있으며, 신호 발생장치(102), 신호 증폭기(104), 초음파 변환기(106), 및 파워 미터(power meter, 108)를 포함한다. 신호 발생장치(102)는 초음파 신호(V1)를 생성시킨다. 신호 증폭기(104)는 신호 발생장치(102)와 연결되어 있으며, 초음파 신호(V1)를 증폭시켜 집속 초음파(V2)를 생성시킨다. 초음파 변환기(106)는 신호 증폭기(104)와 연결되어 있으며, 집속 초음파(V2)를 표적 지점에 전달한다. 파워 미터(108)는 초음파 변환기(106)와 연결되어 있으며, 집속 초음파(V2)의 에너지를 측정한다.
- [0042] 한 가지 구체적인 실시예에서, 초음파 신호(V1)는 사인 곡선적 신호일 수 있다. 집속 초음파(V2)의 중심 주파수는 초음파 변환기(106)와 공진한다.
- [0043] 한 가지 구체적인 실시예에서, 뉴로내비게이션 시스템(20)은 컴퓨터 유닛 및 이의 관련 소프트웨어, 펌웨어(firmware) 및 메모리를 포함한다. 뉴로내비게이션 시스템(20)은 환자의 뇌 영상을 기록하고 추적점(P1 및 P2)을 제공한다. 뉴로내비게이션 시스템(20)은 환자(40)의 뇌 영상, 집속 초음파 장치(10)의 초점(0) 및 추적점(P1 및 P2)에 따라서 캘리브레이션 과정을 수행한다. 한 가지 구체적인 실시예에서, 추적점(P1)은 고정기(30)의 고정 트랙(304)에 배열되어 공간에 고정된 좌표 세트를 지니는 기준점으로서 기능한다. 추적점(P2)은 초음파 변환

기(106)의 감지점(sensing point) 상에 배열된다.

- [0044] 도 5a 및 도 5b는 뉴로내비게이션 시스템이 어떻게 추적점(P1)과 초점(0) 사이의 연결을 인식하는지를 개략적으로 나타내고 있다. 도 5a에서, 뉴로내비게이션 시스템은 P1 및 P2를 인식하고, 그 정확성을 캘리브레이팅하고, 그들 사이를 연결시키고, P1으로부터 P2까지를 가리키는 공간적 벡터($\overline{V1}$)($\overline{V1}$)의 좌표는 (x1,y1,z1)으로 정의된다)를 생성시킨다.
- [0045] 도 5b에서, 뉴로내비게이션 시스템은 추가로 P2 및 0을 인식하고, 이의 정확성을 캘리브레이팅하고, 그들 사이를 연결시키고, P2로부터 0까지를 가리키는 또 다른 공간적 벡터($\overline{V2}$)($\overline{V2}$)의 좌표는 (x2,y2,z2)으로 정의된다)를 생성시킨다.
- [0046] 도 5a 및 도 5b에 나타난 단계들이 수행되면, 뉴로내비게이션 시스템은 $\overline{V1} + \overline{V2}$ 의 벡터 합을 수행함으로써 ((x1+x2, y1+y2, z1+z2)의 좌표를 수학적으로 얻음으로써) P1과 0 사이를 인식하고 이를 연결할 수 있다.
- [0047] 상기 언급된 바와 같이, 고정기(30)는 슬라이딩 트랙(302) 및 고정 트랙(304)을 포함한다. 뉴로내비게이션 시스템(20)은 고정기(30)의 고정 트랙(304) 상에 배열된 추적점(P1) 및 표적 지점을 한정하기 위한 캘리브레이션 과정을 수행하는 추적점(P2)를 이용한다. 초음파 변환기(106)가 슬라이딩 트랙(302)에 배열되고 슬라이딩 트랙(302)을 따라 전후로 활주하여 집속 초음파를 한정된 초점(0)에 전달한다. 도 4d에 나타난 바와 같이, 슬라이딩 트랙(302)은 첫 번째 축과 관련하여 360도 회전할 수 있으며, 슬라이딩 트랙(302) 상에 배열된 초음파 변환기(106)은 첫 번째 축과 수직인 두 번째 축과 관련하여 회전(최대 180도 회전)할 수 있다. 따라서, 초음파 변환기(106)은 3차원 공간에서 임의적인 위치로 이동할 수 있고, 집속 초음파를 3차원 공간의 임의적인 위치로부터 표적 지점에 전달할 수 있다.
- [0048] 고정 장치(306)의 재료는 영상화 시스템에 적합해야 한다. 예를 들어, MRI 시스템은 오차의 결과를 유발시킬 수 있는 예상치 않은 영상의 노이즈 간섭이 존재하지 않도록 부적합한 재료를 피해야 한다.
- [0049] 이하에서는 집속 초음파 장치(10)을 뉴로내비게이션 시스템(20)과 어떻게 통합시키는지 그리고 뉴로내비게이션 시스템(20)이 캘리브레이션 과정을 어떻게 수행하는지를 상세히 기재하고 있다.
- [0050] 집속 초음파 장치(10) 및 뉴로내비게이션 시스템(20)은 두 개의 완전히 상이한 기계이며, 이들에 대해서, 새로운 캘리브레이션 과정이 그들 사이의 안정적인 통합을 달성하도록 요구된다.
- [0051] 물리적인 수술 기구의 통상의 캘리브레이션에서, 캘리브레이션 추적자(24)(추적점(P1) 및 P2)와는 상이함)가 캘리브레이션을 보조하기 위해서 사용된다. 캘리브레이션 추적자(24)는 뉴로내비게이션 시스템이 캘리브레이션 절차를 통해서 수술에 사용될 수 있는 물리적인 수술 기구를 확인하게 할 수 있다. 뉴로내비게이션 시스템이 유형의 수술 기구를 캘리브레이팅하는 방법은 통상의 기술이고 본원에서는 설명되지 않을 것이다. 본 발명은 무형의 초음파 초점(0)을 캘리브레이팅하기 위한 신규한 캘리브레이션 과정을 제안하고 있다. 본 발명에 의해서 제안된 신규한 캘리브레이션 과정이 이하 상세히 설명된다.
- [0052] 도 5c 및 도 5d는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 캘리브레이션 과정을 개략적으로 나타내는 도면이다. 한편, 도 6은 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 캘리브레이션 과정의 흐름도를 나타내고 있다.
- [0053] 단계(S602)에서, 집속 초음파 장치의 초점(0)이 측정된다. 초점(0) 및 음장(acoustic field)에서의 완전한 3차원 에너지 분포가 정밀 수중 초음파 음장 측정(precision underwater ultrasonic acoustic field measurement)를 통해서 얻어질 수 있다. 집속 초음파 장치의 초점(0)을 한정하기 위해서, 본 발명은 캘리브레이션 추적자(24)와 협동하게 되는 초음파 변환기의 더미(dummy, 26)를 제안하고 있다. 한 가지 구체적인 실시예에서, 그러한 더미(26)은 T-모양 더미이고, 이는 공간에서의 집속 초음파 에너지의 초점의 위치를 정밀하게 측정하도록 캘리브레이션 추적자(24)를 보조하기 위해서 사용된다. T-모양 더미는 초음파 변환기(106)에 부착되어 있으며, 무형의 초점이 도 5d에 도시된 바와 같이 T-모양 더미(26)의 유형의 팁(tangible tip)에 의해서 일시적으로 대체된다.
- [0054] 단계(S604)에서, 더미(26)가 초점의 위치를 지적해내기 위해서 사용되며, 영상내 캘리브레이션 과정이 수행된다. 첫째로, 환자의 뇌 영상이 뉴로내비게이션 시스템에 입력되고, 환자의 머리 상의 몇 개의 기준점(R1, R2, ..., Rn)이 도 5d에 나타난 바와 같이 정의된다. (마커(R1 ... Rn)이 첫 번째 MRI에서 결합되기 때문에, 다음 캘리브레이션 과정이 진행되고; R1... Rn 결합은 뉴로내비게이션 안내 캘리브레이션 절차이다). 뉴로내비게이션

시스템은 기준점(R1, R2, ..., Rn)을 기록하고, 뇌 영상에서의 기준점의 좌표를 측정한다. 캘리브레이션 추적자(24)는 좌표 비교를 수행하도록 뉴로내비게이션 시스템을 보조하고, 좌표가 관용범위 내에 있는지를 측정한다. 한 가지 구체적인 실시예에서, 감지점(P2)은 초점(0)과 기준점(R1, R2, ..., Rn)에 상응하는 뇌 영상에서의 좌표의 관계를 순차적으로 확인시켜서 감지점(P2)과 영상에서의 초점(0) 사이의 위치적 관계를 확인시킬 수 있도록 초음파 변환기(106) 상에 배열된다.

[0055]

단계(S606)에서, 캘리브레이션 과정은 영상-공간 변환에 대해서 수행된다. 뉴로내비게이션 시스템은 공간에서 감지점(P2)의 위치를 조사하기 시작하고; 한편, P1의 고정된 좌표는 스크린상에 나타난다. 뉴로내비게이션 시스템은 기준점(R1, R2, ..., Rn)을 참조로 하여 P2의 좌표를 캘리브레이팅하기 위해서 기준점(P1)과 감지점(P2)의 상대적인 위치를 이용한다. 캘리브레이션 추적자(24)에 의해서 보조되면, 뉴로내비게이션 시스템은 영상에서의 공간적 위치 및 좌표를 비교하여 공간적 위치가 좌표와 매칭되는 지를 측정한다. 이 순간에, 뉴로내비게이션은 P1과 P2 사이의 공지된 공간적 관계뿐만 아니라 P2와 0 사이의 공간적 관계를 기반으로 하여 초점(0)을 확인할 수 있다. 집속 초음파의 초점의 캘리브레이션이 완료되면, T-모양 더미(26)가 벗겨진다. 따라서, 뉴로내비게이션 시스템이 무형의 초점(0)을 확인하고 집속 초음파의 표적 지점을 한정할 수 있다.

[0056]

다음으로, 물 주머니(50)가 초음파 변환기(106)에 결합되어 초음파 에너지 전송 커플링(ultrasound energy transmission coupling)으로서 작용하고, 초음파 변환기(106)가 도 5e 및 도 5f에 도시된 바와 같이 슬라이딩 트랙(302)에 장착된다. 한편, 뉴로내비게이션 시스템은 집속 초음파의 초점(0)을 계속 추적한다. 도 4는 슬라이딩 트랙에 장착된 초음파 변환기가 집속 초음파 치료를 수행함을 개략적으로 나타내고 있다. 그러한 경우에, 추적점(P1, P2) 및 초점(0)이 동시에 스크린상에 나타나서, 표적 지점의 물리적인 위치가 정확하게 자리잡게 할 수 있다. 이어서, 집속 초음파 장치가 집속 초음파 에너지를 표적 지점에 전달한다.

[0057]

결론적으로, 본 발명은 집속 초음파를 표적 지점에 빠르고, 정확하고, 효율적으로 안내하기 위한 시스템 및 방법을 제안한다. 집속 초음파의 초점은 일반적으로는 수 센티미터에서 10 센티미터 초과까지의 거리로 초음파 변환기로부터 분리된다. 추가로, 초점은 단지 쌀알의 크기이다. "특정된 표적 지점 상에 초음파 에너지를 집중시키는" 집속 초음파의 이점은 집속 초음파가 본 발명의 시스템 및 방법에 의해서 정밀하게 안내되지 않는다면 완전히 가능하지는 않을 수 있다. 본 발명은 집속 초음파 장치와 뉴로내비게이션 시스템을 통합하고 있으며, 뉴로내비게이션이 도달할 수 있는 부위에 적용된다. 본 발명은 뇌에 약물을 전달하도록 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키기 위해서 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 중추신경계의 깊게 자리한 조직을 국소적으로 소작하고, 국소 또는 깊게 자리한 세포를 조절 또는 자극하고, 국소 혈관의 투과성을 증가시키고, 국소 혈전을 용해시키고, 약물 또는 치료 물질, 예를 들어, 소분자 화학치료제, 치료 펩타이드, 모노클로날 항체, 유전자, 바이러스성 벡터 또는 세포를 뇌내로 국소 전달하기 위해서 사용될 수 있다.

[0058]

도 7은 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 동물(어린 피그)의 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키기 위해서 뉴로내비게이션 시스템을 사용하여 집속 초음파를 안내하는 실험의 결과를 평가하기 위한 MRI의 결과를 나타내고 있다. 첫 번째 MRI 영상 획득을 수행한 후에, 상기 언급된 초점 캘리브레이션 과정이 수행된다. 다음으로, 집속 초음파가 국소적으로 전달되어 표적 지점을 자극한다. 한편, 미세기포(microbubble)가 동물에게 주입되어 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시킬 수 있다. 다음으로, 동물은 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내된 집속 초음파 치료의 효과를 확인하기 위해서 MRI 챔버에서 스캐닝된다. MRI 스캐닝 전에, MRI 조영제가 동물에게 주입된다. 국소 혈관의 투과성이 증가되면, MRI 조영제(Gd-DTPA)가 뇌 조직에 유입될 것이다. 한편, 표적 지점과 조영제가 뇌 조직내로 누출되는 부위 사이의 거리가 측정된다. 도 7에서, 첫 번째 컬럼 내의 좌표(1)의 지점(1)과 지점(2)이 표적 지점이고; 네 번째 컬럼 내의 좌표(2)의 지점(1)과 지점(2)은 집속 초음파가 능동적으로 작용하는 위치이다. 첫 번째 및 두 번째 컬럼 내의 MR T1-칭량된 영상이 시험 동물이 첫 번째 영상화 활성화(집속 초음파 치료 전)과 두 번째 영상화 활성화(집속 초음파 치료 후) 사이에 변위되는 지를 검출하기 위해서 사용된다. 혈관의 투과성이 증가하는 위치는 두 번째 컬럼 내지 네 번째 컬럼에서 명확하게 관찰될 수 있다. 화살표는 표적 지점의 위치와 집속 초음파가 능동적으로 작용하는 위치를 나타낸다. 도 7의 하부 우측에서의 국소적으로-확대된 도면은 표적 지점과 집속 초음파가 능동적으로 작용하는 위치 사이의 거리가 단지 각각 1.5mm 및 0.7mm임을 나타내고 있다. 실험 결과는, 비록 본 발명이 단지 과정의 일부에서 MRI를 사용하고 있지만, 본 발명은 통상의 기술의 것에 매우 근접된 오차를 지님을 나타내고 있다. 따라서, 본 발명은 효과적으로 작용하는 것으로 입증되고 있다.

[0059]

도 8a는 도 7에서 집속 초음파에 의해서 치료되는 화살표 부위의 MR 스핀-격자 이완률(R1) 맵(map)을 나타내고 있다. 도 8b는 동일한 실험 파라미터에 따른 뇌의 부위들의 분석 영상을 나타내고 있다. 도 8a 및 도 8b는 뇌에 대한 혈액 투과성이 상승된 R1 값 증가를 기반으로 하여 증가했음을 나타내고 있다. MRI 조영제 농도가 R1 값과

선형으로 서로 관련되기 때문에, 이는 더 높은 조영제 농도가 표적 위치에서 침적되었음을 입증한다(이러한 경우에, 이는 비음파처리된 뇌 부위에 비하는 경우에 100% 이상의 농도 증가를 입증하였다). 따라서, 본 발명은 약물을 국소 조직에 효과적으로 전달할 수 있다.

[0060] 도 9a 및 도 9b는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 동물의 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시키도록 뉴로내비게이션 시스템을 사용하여 다중-점 집속 초음파 치료를 안내하는 실험의 결과로서, 각각의 두 개의 이웃하는 초점의 거리가 5mm이고, 집속 초음파 처리가 3x3=9 회 수행되는 실험 결과를 나타내고 있다. 도 9a 및 도 9b는 뇌에 대한 혈액 투과성이 다중-점 집속 초음파 치료에 의해서 효과적으로 향상되는 영역이 단일-지점 집속 초음파 치료에 의해서 수행된 4mm 거리보다 훨씬 더 큰 20mm의 직경을 지님을 나타내고 있다. 따라서, 다중-점 FUS(집속 초음파) 치료는 큰 영역의 뇌에 대한 혈액 투과성을 향상시킬 수 있다.

[0061] 도 10은 FUS의 초점들의 수와 초점과 FUS가 능동적으로 작용하는 위치 사이의 거리 사이의 관계를 도시하고 있다. 도 10은 초점과 FUS가 능동적으로 작용하는 위치 사이의 거리가 단지 $2.3 \pm 0.9\text{mm}$ 임을 나타내고 있다. 이는 본 발명이 실용적이고 효과적임을 입증한다.

[0062] 일반적으로는, 집속 초음파는 점에 집중되지 않으며, 3차원 공간에 분포된다. 집속 초음파가 에너지 점에 안내되지 않고 에너지 공간에 안내되면, 안내는 더욱 정밀할 것이다. 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 다중-점 FUS 정위장치에 대한 도 11a 내지 도 11d를 참조하면, 다중-핀 T-모양 더미(multi-pin T-shape dummy, 26)가 집속 초음파 에너지의 3차원 분포의 캘리브레이션에 사용된다(이러한 예에서, 본 구체적인 실시예는 50% 등압 분포(iso-pressure distribution)를 확인하기 위한 예를 입증하였다). 도 11c 및 도 11d는 각각 도 11a에 도시된 초음파 변환기(106)의 저면도 및 측면도이다. 도 11b는 도 11a에 도시된 집속 부위(107)의 국소-확대도이다. 다중-핀 T-모양 더미는 뉴로내비게이션 시스템이 순차적으로 다중의 캘리브레이션 사이클을 수행하여 공간적 집속 초음파 에너지 분포를 한정하게 한다. 구체적인 실시예와 도 5c 내지 도 5f에 도시된 단일-점 추적의 구체적인 실시예 사이의 차이가 공간적 집속 초음파 에너지 분포를 한정하기 위한 50% 음파 압력 선의 사용에 있다. 도 11a 내지 도 11d에서, 01 내지 06은 최대 압력 수준과 비교할 때 모두가 50%의 집속 초음파 압력 수준을 함유하는 6 곳의 상이한 자리를 각각 나타낸다.

[0063] 도 12a 및 도 12b는 각각 수작업 방식과 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 다중-점 FUS의 고정된-트랙 작동 방식을 나타내고 있다. 두 가지 방식 중 하나는 도 12c 및 도 12c에 도시된 바와 같이 더 큰 3차원 집속 공간을 한정할 수 있다. 도 12c 및 도 12d는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따른 뇌 조직에 약물 전달을 실행하기 위한 FUS의 다중 사이클 또는 FUS의 단일 사이클을 사용하는 실시간 제어 순서로서, 두꺼운 곡선에 의해서 동그라미가 그려진 부위가 도 11b에 의해서 한정된 집속 3차원 공간인 실시간 제어 순서를 입증하고 있다.

[0064] 특징의 언급은 다음과 같다: 뇌에 대한 혈액 투과성이 향상되기 전에, 스펙트럼은 단지 베이스-밴드 주파수, f_c 를 함유한다(도 13a 및 도 13b 참조). 뇌 혈관의 투과성이 증가하면, 서브하모닉 또는 울트라하모닉 성분이 초음파 에코를 수반할 수 있고; 뇌 혈관의 투과성이 증가하지 않으면, 서브하모닉 및 울트라하모닉 성분이 나타나지 않을 것이다. 따라서, 본 발명은 서브하모닉 또는 울트라하모닉 성분이 나타나는 지에 따라서 초음파의 적용을 중단할 지를 측정한다. 도 13c 및 도 13d는 서브하모닉 또는 울트라하모닉 주파수 성분으로서, 서브하모닉 성분의 주파수가 각각 $0.5 \times f_c$ 및 $1.5 \times f_c$ 이고, f_c 가 집속 초음파의 중심 주파수인 서브하모닉 및 울트라하모닉 주파수 성분을 나타내고 있다.

[0065] 본 발명은 국소 혈관의 투과성이 변화하는지를 실시간으로 측정하기 위한 특징적 에코를 검출하고 있다. 피드백 루프 제어 지표로서의 서브하모닉 및 울트라하모닉 성분 검출은 혈액-뇌 투과성 향상 적용에 유용하다. 그 밖의 적용의 경우에, 수신된 에코 신호로부터 확인된 상이한 지표가 사용될 수 있다. 예를 들어, 혈전 용해 적용의 경우에, 에코 신호로부터 수신된 도플러 신호 변화(Doppler signal change)(즉, 주파수 변화)를 분석하여 혈류량/혈액 속도 회복을 검출할 수 있다.

[0066] 도 14는 본 발명의 한 가지 구체적인 실시예에 따라서 뇌 조직에 약물 전달을 실행하기 위해서 FUS 다중 사이클 또는 FUS의 단일 사이클을 사용하는 실시간 제어 순서의 흐름도를 나타내고 있다. 도 14에 도시된 바와 같이, 다중-점 FUS 제어 과정은 단계(S111) 내지 단계(S127)를 포함한다.

[0067] 단계(S111) 내지 단계(S119)에서, 앞서 얻은 뇌 영상이 검색되고, 등록 및 캘리브레이션이 수행되며, 표적 부위가 선택되고, 초음파가 표적 부위에 초점이 맞춰진다. 단계(S121)에서, 검출은 FUS의 스펙트럼이 변화되는 지에 대해서 수행된다(서브하모닉 또는 울트라하모닉 성분이 나타나는지). 서브하모닉 또는 울트라하모닉 성분이 나타나면, FUS의 적용이 중단된다(단계(S123)). 서브하모닉 및 울트라하모닉 성분이 나타나지 않으면, 과정은 단

계(S119)로 되돌아가고, FUS가 계속 적용된다.

[0068] 단계(S123) 후에, 시스템은 모든 표적 부위가 치료되었는 지를 검출한다. 모든 표적 부위가 치료되었으면, 과정은 종료된다(단계(S127)). 비치료된 어떠한 표적 부위가 존재하면, 과정은 단계(S117)로 되돌아가고, 초음파를 표적 부위에 초점화시킨다.

[0069] 단계(S115)에서, 캘리브레이션은 3차원 집속 공간을 한정해야 하고 스펙트럼 변화를 이용하여 혈관의 투과성이 증가되는지를 측정해야 함을 주지해야 한다. 현재의 표적 부위의 혈관의 투과성이 증가되면, 치료는 모든 표적 부위가 치료될 때까지 다음 표적 부위로 향한다. 캘리브레이션 과정은 도 11b에 도시된 캘리브레이션 지점 01 내지 06에 따라서 수행된다.

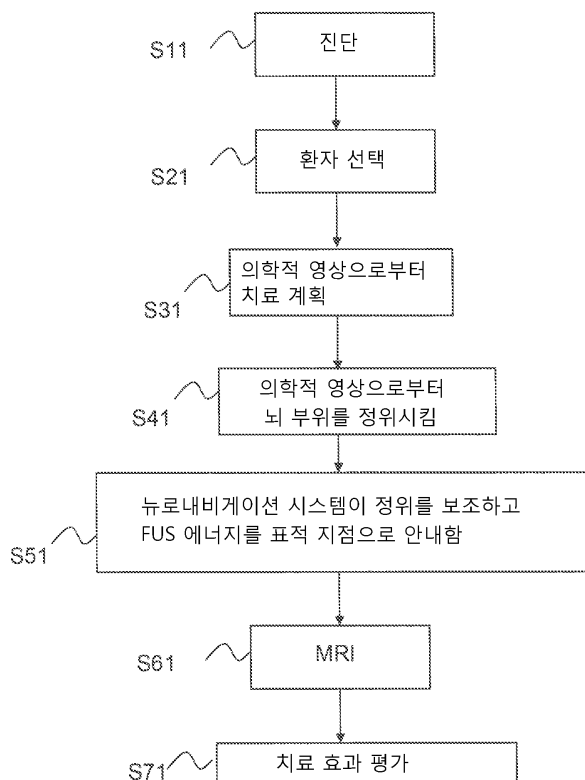
[0070] 결론적으로, 본 발명은 에너지를 전달하기 위한 뉴로내비게이션 시스템에 의해서 안내되는 집속 초음파 전달 시스템, 및 뉴로내비게이션 시스템을 사용하여 집속 초음파를 표적 부위에 안내하는 신규 기술인, 집속 초음파 전달 시스템을 위한 방법을 제안하고 있다.

[0071] 집속 초음파 장치를 MRI 시스템과 통합시키는 필요를 없앴으로써, 본 발명은 FUS를 안내하기 위한 기존의 뉴로내비게이션 시스템을 사용하는데 특징이 있다. 따라서, 본 발명은 장치 비용을 절감할 수 있고 작동 시스템의 유연성을 증가시킬 수 있다.

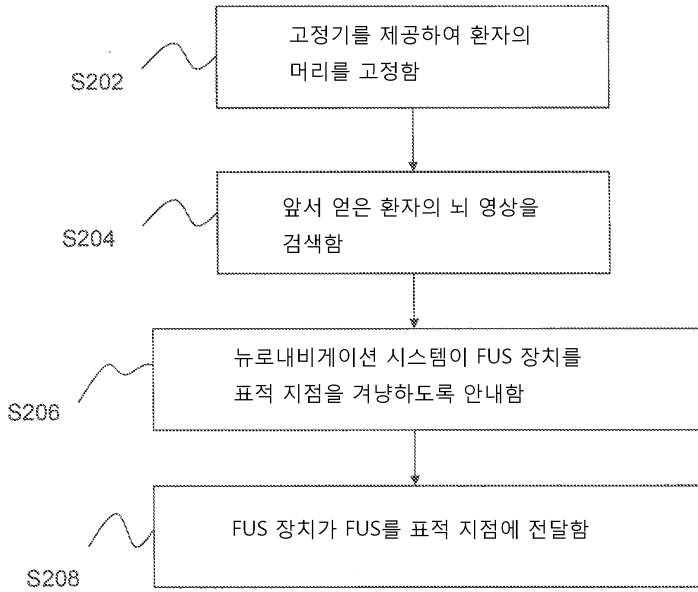
[0072] 상기 기재된 구체적인 실시예들은 본 발명의 기술적 교시내용 및 특징을 입증하여 당업자가 본 발명을 이해하고, 이를 만들고 사용할 수 있게 하고자 하는 것이다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 발명의 사상에 따른 어떠한 등가의 변화 또는 변경은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이다.

도면

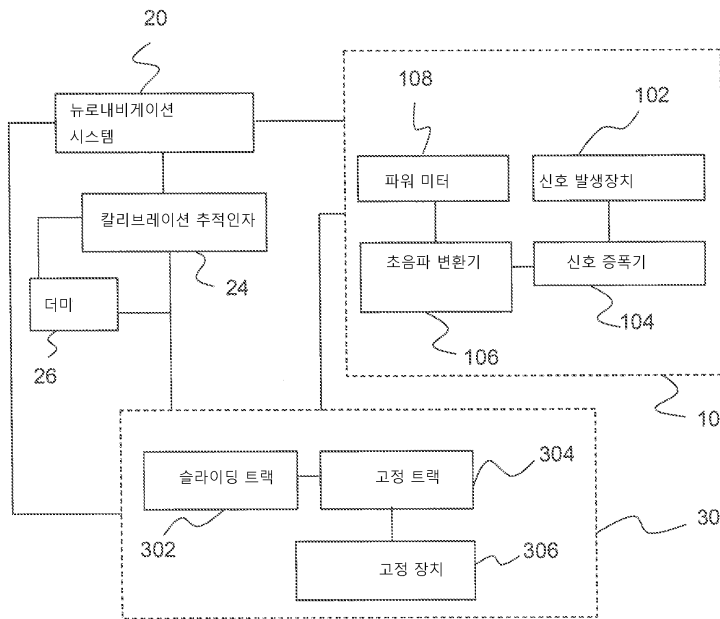
도면1



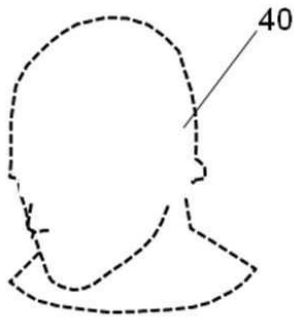
도면2



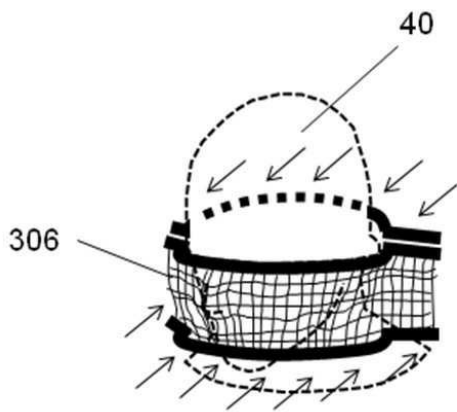
도면3



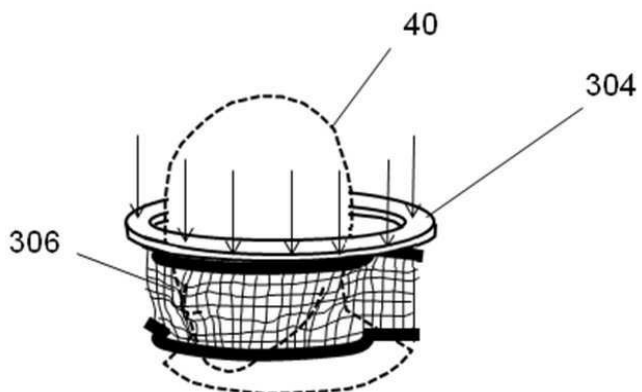
도면4a



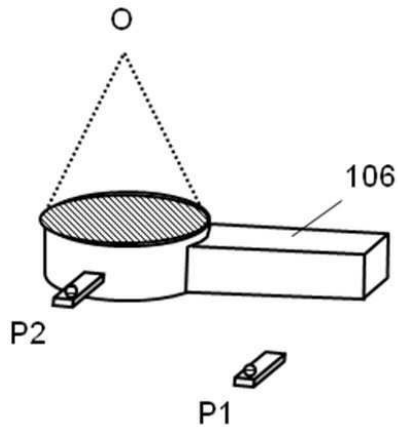
도면4b



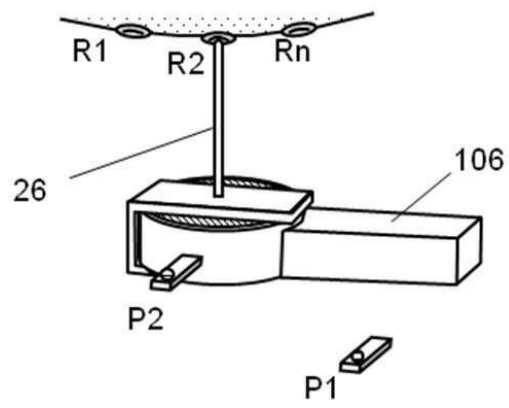
도면4c



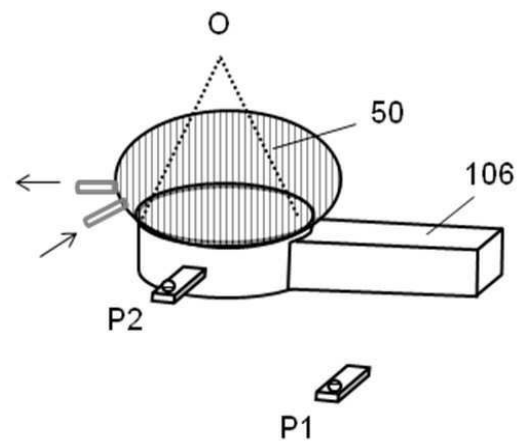
도면5c



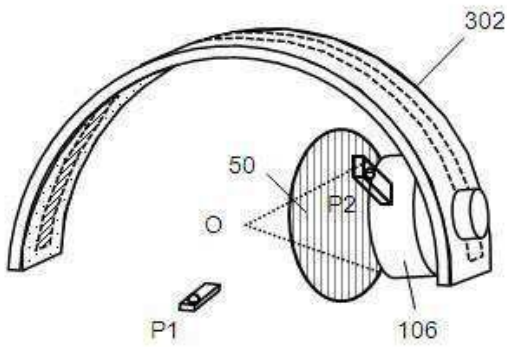
도면5d



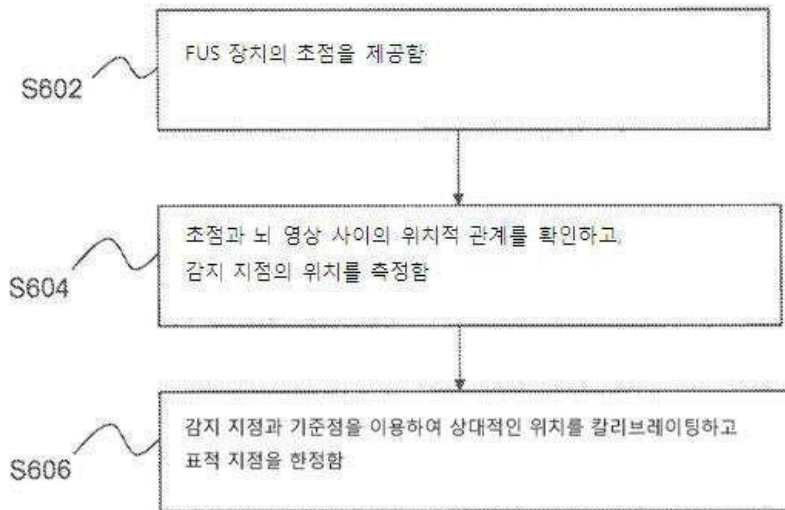
도면5e



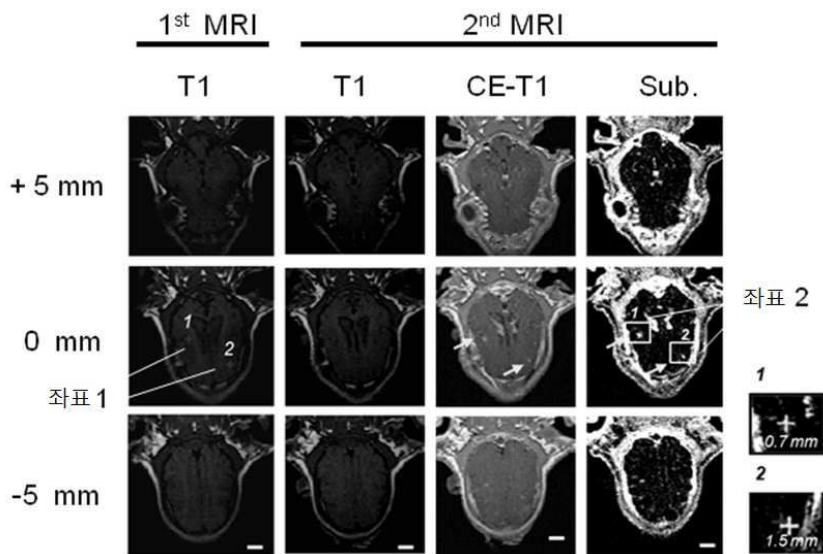
도면5f



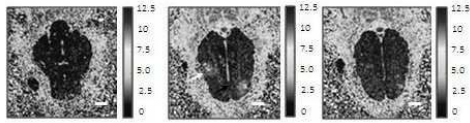
도면6



도면7



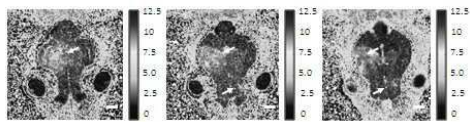
도면8a



도면8b



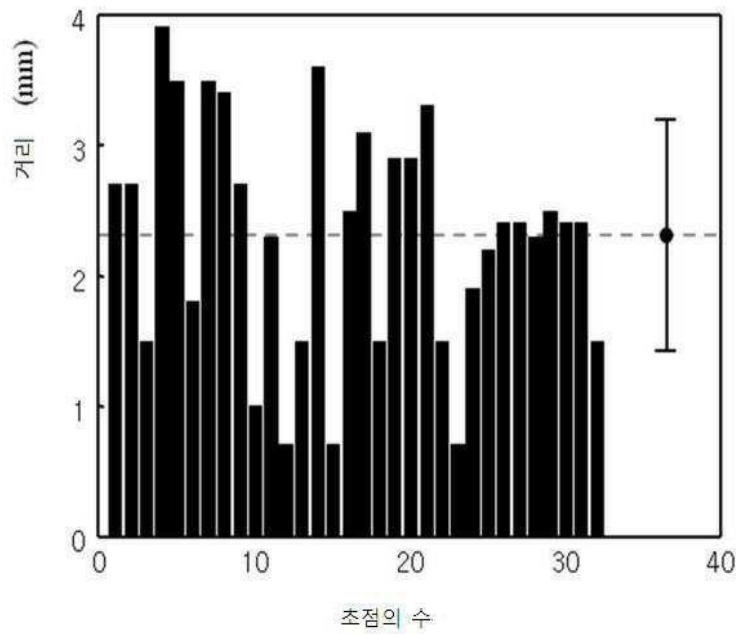
도면9a



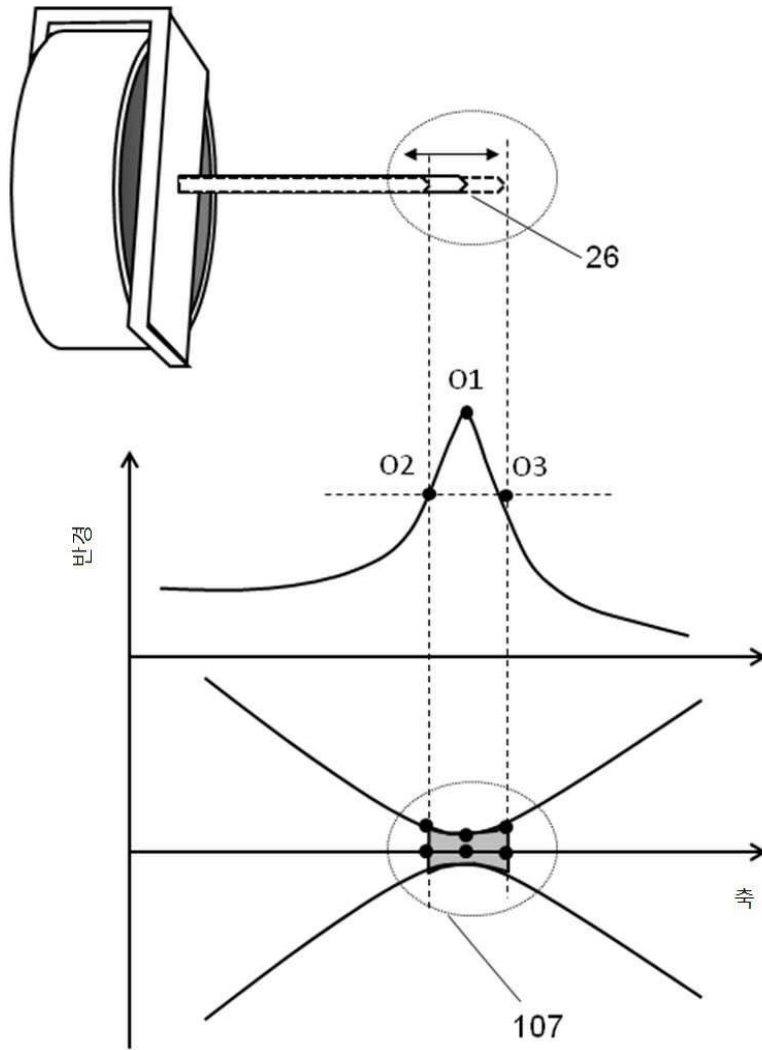
도면9b



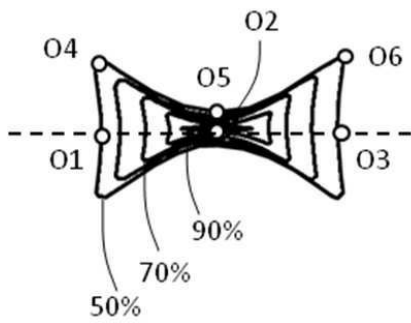
도면10



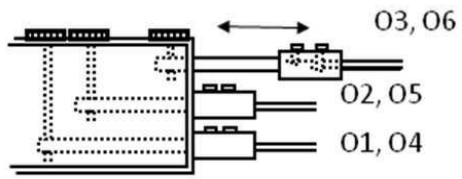
도면11a



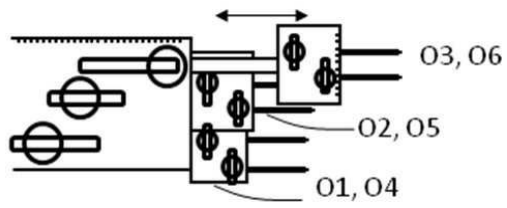
도면11b



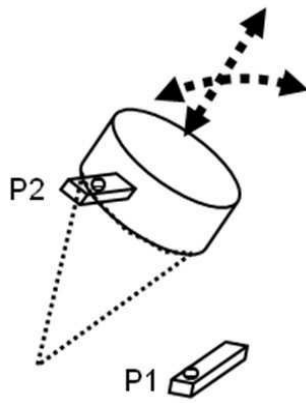
도면11c



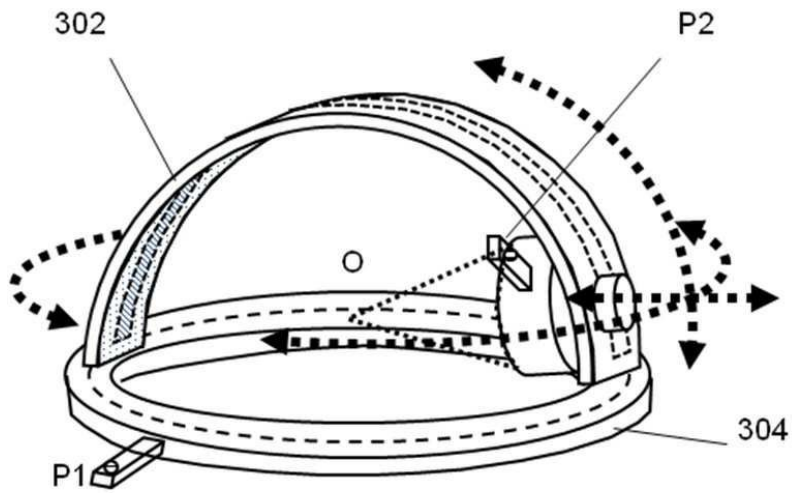
도면11d



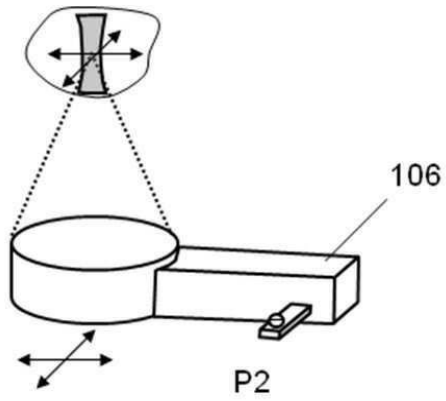
도면12a



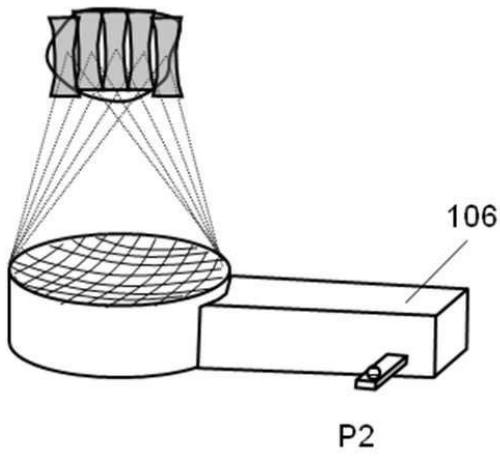
도면12b



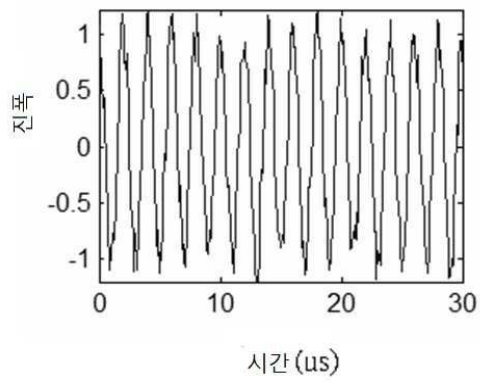
도면12c



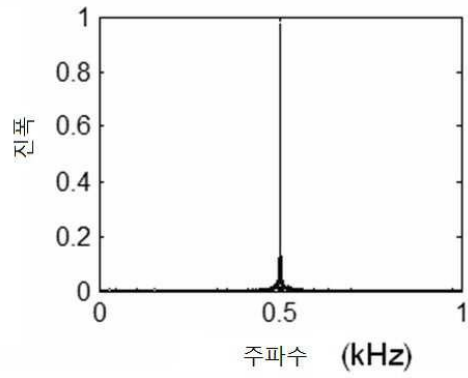
도면12d



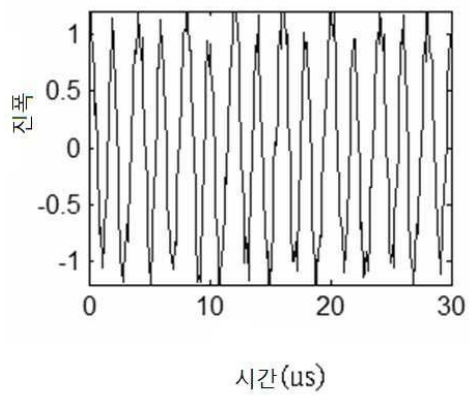
도면13a



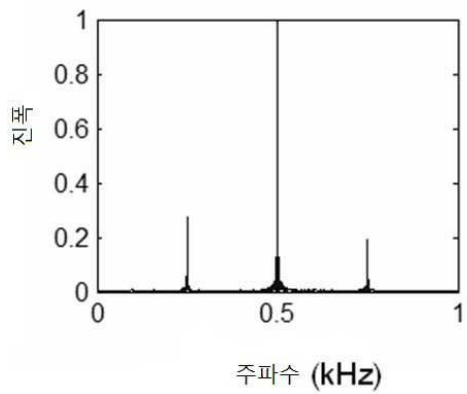
도면13b



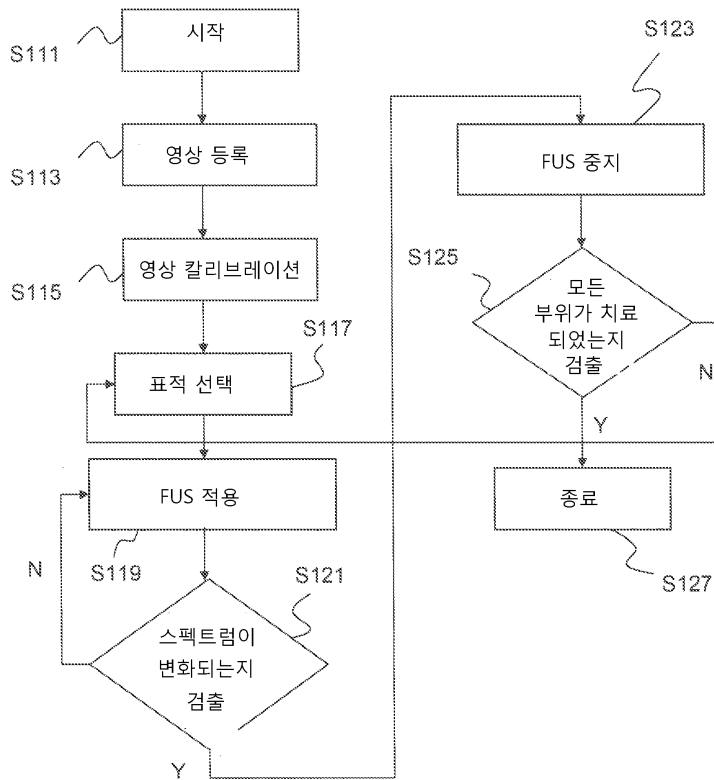
도면13c



도면13d



도면14



专利名称(译)	神经导航 - 引导式聚焦超声系统及其方法		
公开(公告)号	KR1020150055613A	公开(公告)日	2015-05-21
申请号	KR1020157000433	申请日	2013-06-07
[标]申请(专利权)人(译)	长庚大学 唱哈大学		
申请(专利权)人(译)	唱哈大学 DC非yueseueyi厄尔尼诺elssi		
当前申请(专利权)人(译)	唱哈大学 DC非yueseueyi厄尔尼诺elssi		
[标]发明人	LIU HAOLI 류하오리 TSAI HONGCHIEH 차이홍치에 LU YUJEN 루위전 WEI KOUCHEN 웨이코우첸		
发明人	류하오리 차이홍치에 루위전 웨이코우첸		
IPC分类号	A61N7/02 A61B19/00 A61B5/00 A61B5/055 A61B6/00 A61B6/03 A61B8/08 A61N7/00		
CPC分类号	A61N7/02 A61B5/0042 A61B5/055 A61B5/4836 A61B5/4839 A61B6/032 A61B6/501 A61B8/0808 A61B90/50 A61N2007/0021 A61B2090/374 A61B2090/3762 A61B90/11 A61B2017/00725 F04C2270 /041 A61N7/00		
代理人(译)	李贞贤		
优先权	201210190164.6 2012-06-08 CN		
其他公开文献	KR101851243B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明公开了一种神经导航 - 指南浓度超声系统，用于引导目标点的浓度超声能量及其方法。本发明的系统包括浓缩超声装置，神经导航系统和支架。根据各个感兴趣区域的图像提供的跟踪点，以及浓度超声装置的聚焦和神经导航系统，神经导航系统执行校准过程以及焦点图像与区域之间的位置关系感兴趣的是确认。使用它，神经导航系统可以识别焦点，并且可以在目标点中引导超声波的浓度。

